Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Peter

Dieter Treu

München
1982

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Peter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Treu
aus
München
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Peter

Mitberichterstatter: ----------

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Abstract

Treu, Dieter:

Der Zink-Stoffwechsel bei Patienten unter Intensivtherapie und Möglichkeiten des Nachweises eines marginalen Zinkmangels.

Marginale Zinkmangel-Zustände werden heute weltweit bei Patienten unter Intensivtherapie gesehen. Die klinischen Symptome solch marginaler Zinkmängel sind aber meist sehr unspezifisch oder fehlen ganz, man ist auf Laboruntersuchungen angewiesen. Aber auch die Spiegel von Zink in verschiedenen Körpergeweben und Flüssigkeiten unterliegen vielerlei gegensätzlichen Einflüssen. Dies gestaltet die Interpretierbarkeit dieser Messungen sehr schwierig. Als indirekte Parameter zur Einschätzung der Zinkversorgung sind auch bestimmte Enzyme geeignet, die in ihrer Funktion von der Anwesenheit von Zink abhängen. Als geeignetster indirekter Parameter hat sich die alkalische Phosphatase (AP) erwiesen.
Bei verschiedenen Patienten (Gruppe A: weniger als 3 Tage unter Intensivtherapie, ohne vermuteten Zinkmangel; Gruppe B: länger als 10 Tage auf der Intensivstation, wahrscheinlich mit Zinkmangel) wurden die Spiegel des Zink im Serum, die Zinkausscheidung im 24 Std.-Urin (mittels Atomabsorptionsspektrometer) und die alkalische Phosphatase im Serum (enzymatisch) gemessen, sowie deren Veränderung nach einer Zinkinfusion von 0,32 mg Zink/kg Körpergewicht. Der Anstieg des Serumzinkspiegels sowie der AP-Aktivität war bei den Patienten mit vermutetem Zinkmangel wesentlich ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe, wobei der Anstieg der AP-Aktivität bei den Patienten mit vermutetem Zinkmangel statistisch signifikant von dem in der Vergleichsgruppe verschieden war. Der Anstieg der Serum-AP-Werte wies zudem eine größere Dynamik auf als der gleichzeitige Anstieg der Serumzink-Werte. Die Urinexkretion von Zink war in beiden Fällen stark erhöht, wies aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.
Als bestgeeigneter Parameter zur Bestimmung eines marginalen Zinkmangels erwies sich auch in dieser Untersuchung der Anstieg der AP nach definierter Zink-Infusion. Zur Prophylaxe eines Zinkmangels wird bei Intensivpatienten eine regelmäßige Supplementierung von ca. 15 mg Zink/Tag empfohlen.

Inhaltsverzeichnis

I.		Einleitung	1
II.		Klinische Untersuchung	3
	1.	Versuchsbeschreibung	3
	2.	Ergebnisse	7
III.		Diskussion	22
	1.	Klinik des Zinkmangels	22
	2.1.	Messung der Zinkgehalte in verschiedenen Körpergeweben	26
	2.2.	Bindungen des Zink im Blut	27
	2.3.	Zink im Serum	29
	3.1.	Zinkausscheidung im Urin	38
	3.2.	Andere Ausscheidungswege für Zink	42
	3.2.1.	Gastrointestinale Zinkverluste	42
	3.2.2.	Zinkverluste über die Haut	44
	4.	Indirekte Parameter zur Bestimmung des Zinkgehaltes im Körper	45
	4.1.	Die alkalische Phosphatase	47
IV.		Schlußbetrachtung	51
		Bibliografie	53

I. Einleitung

Die ersten präzisen Beschreibungen von Symptomen bei pathologischen Veränderungen im Stoffwechsel bestimmter Spurenelemente sind relativ neu.
Zwar ist seit mehr als hundert Jahren bekannt, daß Mikroorganismen Zink als essentiellen Nährstoff benötigen (109) und über die Notwendigkeit der Spurenelemente für die Tierernährung weiß man ebenfalls seit langem (23, 107, 139), aber erst wesentlich später wurde der Funktion der Spurenelemente im menschlichen Stoffwechsel Beachtung geschenkt (142).

Umfassende Untersuchungen von *Prasad et al.* 1963 in Ägypten (99, 101, 102) sowie von *Halsted* 1968 im Iran (46) beschrieben zum ersten Mal eingehend die Klinik ernährungsbedingter Zinkmangelzustände beim Menschen.
Seitdem gibt es eine Fülle von Veröffentlichungen, die sich mit der Funktion der Spurenelemente im Organismus und den möglichen Auswirkungen marginaler Veränderungen im Stoffwechsel dieser Elemente sowie den Nachweismöglichkeiten dieser Veränderungen befassen.
Insbesondere der Rolle des Zink gilt heute das zunehmende Interesse der Wissenschaft, wie z. B. die erstaunliche Anzahl von 39 Publikationen im Jahre 1980 des "American Journal of Clinical Nutrition" zeigt.

Die Kontrolle des Zinkgehaltes des Körpers scheint gerade bei Patienten auf Intensivstationen wichtig zu sein, da diese, besonders bei vollständiger parenteraler Ernährung oft unbemerkt alimentäre Zinkmangel-Zustände entwickeln und meist obendrein über verschiedene Wege und aus verschiedenen Gründen sehr viel Zink verlieren.
Ein Zinkmangel beim Menschen ist aber im Klinikalltag recht schwierig festzustellen, weil entsprechende Symptome, besonders bei nur marginalem Zinkmangel, sehr diskret oder unspezifisch vorhanden sind oder meist auch ganz fehlen.
Hinzu kommt, daß direkte Zinkspiegel-Bestimmungen von fraglicher Aussagekraft sind.
Der leicht bestimmbare Serumzink-Spiegel allein ist ein ziemlich unzuverlässiger Parameter für die wahren Verhältnisse und weitergehende, potentiell aussagekräftigere Zinkmessungen, etwa im Knochen, im Hoden

oder im Haar sind in praxi meist nicht durchführbar.

Ein zusätzlicher Parameter, der einfach meßbar und dennoch repräsentativ ist, wäre deshalb zur Abschätzung des Zinkgehalts im menschlichen Organismus von großem Interesse.
Da viele Enzyme in ihrer Funktion auf die Anwesenheit bestimmter Spurenelemente angewiesen sind, ist es naheliegend, eines davon als Indikator eines Zinkmangels heranzuziehen.
Von der alkalischen Phosphatase (AP) ist seit langem bekannt, daß die Aktivität dieses Enzyms entscheidend von seinem Zinkgehalt abhängt und es deshalb als möglicher Parameter zum Nachweis eines Zinkmangels in Frage kommt.
Dies wird auch durch neuere Arbeiten z. B. von *Roth* und *Kirchgeßner* (63, 64, 114, 115, 118) bestätigt, die an verschiedenen Tieren eine gute Korrelation zwischen der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Zink-Versorgungslage feststellten.
Sie fanden, daß die Verläufe der AP-Aktivitäten gut geeignet sind, Rückschlüsse auf die Verfügbarkeit des Zink im Intermediärstoffwechsel zu ziehen und damit die biologische Rolle des Zink besser einzugrenzen (64).
Auch eine neue amerikanische Untersuchung (61) belegt die Brauchbarkeit der AP als Parameter eines Zinkmangels.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, die AP auf ihre Tauglichkeit hin als entsprechender Parameter bei gemischtem Patientengut in der Klinik zu testen. Bei den untersuchten Personen handelte es sich dabei um insgesamt 35 Patienten einer anästhesiologischen Intensivstation.
Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt (2, 31, 48, 62, 73, 132, 152), daß gerade Patienten unter den Bedingungen einer Intensivtherapie sehr viel Zink verlieren. Die Spiegel des Zink im 24-Std.-Urin und im Blut wurden deswegen mitgemessen.
Es soll in dieser Arbeit versucht werden, die Wertigkeite dieser Messungen im Vergleich zu den gleichzeitig gemessenen Enzymverläufen zu betrachten und aufzuzeigen, auf welch vielfältige Weise diese Meßwerte gerade unter den Bedingungen der Intensivtherapie, außerhalb geregelter, einsehbarer Laborbedingungen beeinflußt werden können.
Schließlich sollten auch mögliche klinische Konsequenzen aus den geschilderten Veränderungen im Zinkhaushalt gezogen werden.

II. Klinische Untersuchung

II.1. Versuchsbeschreibung

Unsere Untersuchung erstreckte sich auf 35 Patienten verschiedenen Alters und Geschlechts in einer anästhesiologischen Intensivstation im Klinikum Großhadern der Universität München.
Es handelte sich dabei um Patienten, die postoperativ nach schwierigen orthopädischen, otorhinolaryngologischen, gynäkologischen, urologischen oder auch allgemeinchirurgischen Eingriffen betreut wurden, oder die bei einem Unfall Polytraumen erlitten hatten.
Diagnose und klinischer Zustand der Patienten waren also sehr unterschiedlich und blieben für die Auswertung der Messungen unberücksichtigt.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe A bestand aus 18 Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung weniger als 3 Tage auf der Station waren und bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Zinkmangels gering schien, nachdem Zink als Spurenelement sowohl bei normaler Ernährung als auch bei Applikation von Sondenkosten üblicherweise in ausreichender Menge zugeführt wird.
In der Gruppe B waren 17 Patienten, die bereits länger als 10 Tage auf dieser Intensivstation betreut wurden. Bei dieser Patientengruppe schien uns die Annahme eines Zinkmangels gerechtfertigt, nachdem in der Literatur ein Zinkmangel bei Intensivpatienten mehrfach beschrieben wurde, dies als Folge ungenügender Zufuhr bei vollständiger parenteraler Ernährung mit handelsüblichen Infusionslösungen bei gleichzeitig erhöhtem Bedarf als Folge gesteigerter Verluste über die Niere, den Darm und die Haut.

Die Patienten wurden während des Zeitraums der Untersuchung meist parenteral ernährt mit 10-40 %iger Glukoselösung, Aminosäurenlösungen in einer Konzentration von 10 % und bei Bedarf mit 10- oder 20-%igen Fettemulsionen.
Die tägliche Energiezufuhr betrug zwischen 9240 und 13440 Joule (2200 - 3200 kcal), im Mittel 11550 Joule (2750 kcal). Dabei wurden etwa 70-95 g Aminosäuren (im Durchschnitt 80 g) als 10 %ige L-Amino-

säurengemische mit einem E/T-Quotienten von etwa 2,9 und einem Joule/Stickstoff-Verhältnis von etwa 840 : 1 infundiert.
Zusätzlich wurden bei jedem Patienten Natrium, Kalium und eventuell Magnesium und Chlor je nach Laborwerten ersetzt und Vitamine nach einem bestimmten, dort allgemein üblichen Schema, gegeben, nämlich 500 mg Vitamin D 3 pro Woche sowie 1 Ampulle eines Multivitaminpräparates*.
Die übrige medikamentöse Therapie richtete sich nach dem klinischen Zustand des Patienten. Zum Ausgleich eventuell bestehender Zinkmängel hatten die Patienten außer diesen handelsüblichen zinkfreien Infusionslösungen oder Medikamenten keine spezifische Therapie erhalten.
Zum Zeitpunkt A der Untersuchung erhielten die Patienten beider Gruppen Zink in Form von Zink-aspartat-Infusionen** über einen zentralvenösen Katheter in einer Menge von 1,6 mg Zink-aspartat pro kg Körpergewicht, was einer Menge von 0,32 mg Zink pro kg Körpergewicht entspricht.
Die Zinkzufuhr wurde so groß gewählt, daß eine rasche Repletion eventuell bestehender Zinkmängel im Zeitraum der Untersuchung möglich schien (115).
Der Meßwert A wurde kurz vor Beginn der Infusion, die weiteren Meßwerte nach jeweils 72 Stunden über den zentralvenösen Katheter abgenommen und dabei der Spiegel des Zink im Serum sowie die AP im Serum bestimmt.
Die Messungen im 24-Std.-Urin wurden nach 24 und 72 Stunden vorgenommen (Meßwert "B" und "C").

Zur Zinkbestimmung wurden die Blutproben 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und anschließend 1 ml des Serums mit 4 ml eines speziellen zinkfreien Aqua dest. verdünnt.
Die Zinkbestimmung erfolgte mit einem Atom-Absorptionsspektrometer der Firma Perikin-Elmer (Modell 403) bei einer Wellenlänge von 215 nm.

Um den Meßfehler möglichst klein zu halten, wurde der Mittelwert von jeweils 10 Messungen jeder Probe verwendet.
Die Zink-Bestimmung im 24-Std.-Sammelurin entspricht dem Verfahren im Serum.

---

* "Vigantol 10 000" und "Multibionta", beides Präparate der Fa. Merck.
** "Zink-aspartat^{R}", Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Die alkalische Phosphatase wurde mittels der optimierten Standardmethode nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie bestimmt. Die Blutproben wurden 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert; 0,05 ml Überstand dann mit den Reagenzien versetzt.
Das Prinzip: Die AP katalysiert in einem ersten Schritt die Übertragung der Phosphatgruppe vom Substrat p-Nitrophenylphosphat auf Diäthanolaminpuffer unter Bildung von Diäthanolaminphosphat und Nitrophenol.
In einem zweiten Schritt wird Diäthanolaminphosphat von der AP zu Diäthanolamin und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Meßgröße ist das p-Nitrophenolat-Anion, dessen Bildungsgeschwindigkeit kinetisch nach 1, 2 und 3 Minuten als Extinktionsdifferenz bei 25°C und 405 nm gemessen wird. Diese verhält sich proportional zur AP-Aktivität.

Die mathematisch-statistische Auswertung der Versuche erfolgte nach *Weber* (148).
Bei den jeweils zu den Mittelwerten angegebenen ± Werten der Tabellen handelt es sich um die Standardabweichung der Einzelwerte.
Die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für unpaarige Stichproben, der keine Normalverteilung der Meßwerte voraussetzt, sondern auch bei jeglicher Art von Verteilung anwendbar ist. Es werden dabei die Meßwerte beider Gruppen der Größe nach geordnet und durchnumeriert, das heißt mit Rangzahlen versehen. Die Summe der Rangzahlen wird dabei als Prüfmaß verwendet, die kritischen Werte der Verteilung sind aus den Tabellen abzulesen.

Abnahme-Zeitplan:

Zeitpunkt A (kurz vor Beginn der Zink-Infusion):
Bestimmung des Ausgangswertes des Zink im Serum und der alkalischen Phosphatase.
Zeitpunkt B: erste Messung der Zinkausscheidung im 24-Stunden-Urin.
Zeitpunkt C: zweite Messung der Serumspiegel von Zink und alkalischer Phosphatase; zweite Messung des Zinkgehalts im 24-Stunden-Urin.
Zusätzlich wurden zur genaueren Verlaufskontrolle weitere orientierende Zwischenmessungen des Zinkspiegels und der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum nach jeweils 24 und 48 Stunden vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Messungen, die in den Tabellen nicht auftauchen, werden im folgenden noch näher beschrieben.

II. 2. Ergebnisse

In Gruppe A, von der man annahm, daß sie ohne Zinkmangel wäre, stieg der Zinkgehalt im Serum nach Zink-Infusion von durchschnittlich 97,9 µg/100 ml auf durchschnittlich 119,8 µg/100 ml, wobei die einzelnen Verläufe wie auch die Ausgangswerte recht unterschiedlich waren. Vier Patienten dieser Gruppe ohne vermuteten Zinkmangel hatten einen leicht erniedrigten Ausgangsspiegel des Serumzink, 13 einen ursprünglich normalen und ein Patient einen überhöhten Zinkspiegel. Als Normalbereich definierten wir dabei einen Serumspiegel von 70 - 140 µg/100 ml.
Der absolute Anstieg der Serumzink-Werte nach Zink-Infusion lag zwischen 2 und 36 µg/100 ml, im Mittel bei 21,9 µg/100 ml. Der relative Anstieg in % des Ausgangswertes lag zwischen 1,4 und 43,6 % bei einem Durchschnittswert von 22,4 %. Es fiel auf, daß der Anstieg der Zinkwerte umso deutlicher ausfiel, je niedriger im allgemeinen der Ausgangswert war (siehe Tab. 1).
Der Ausgangswert der AP im Serum bei den Patienten der Gruppe A stieg von durchschnittlich 119,3 U/l bei einer Streubreite der Werte zwischen 65 und 265 U/l auf einen Endwert nach Zinkgabe von durchschnittlich 140,5 U/l, was einem relativen Anstieg von im Mittel 17,8 % des Ausgangswertes entspricht. (Normalbereich: 60 - 170 U/l).
Der Patient mit dem hohen AP-Ausgangswert befand sich in der Rekonvaleszenz nach einem schweren Knochentrauma; der dennoch nach Zinkinfusion aufgetretene AP-Anstieg, daß das AP-Ausgangsniveau für den weiteren Verlauf offenbar nicht entscheidend ist (siehe Tab. 2).

In Gruppe B, in der ein Zinkmangel für wahrscheinlich gehalten wurde, hatten vier Patienten subnormale Ausgangswerte für das Serumzink, 12 Patienten hatten einen normalen und einer einen überhöhten Spiegel, der Durchschnittswert von 91,9 µg/100 ml lag etwas, aber nicht signifikant unter dem der Gruppe A.
Nach Zink-Infusion erhöhten sich diese Werte um durchschnittlich 25,6 µg/100 ml (-14 bis +95 µg/100 ml) auf einen mittleren Wert von 117,5 µg/100 ml bei einer Standardabweichung von $\pm$ 31,8.
Der Trend aus Gruppe A, daß der Anstieg der Zinkwerte umso deutlicher ausfiel, je niedriger der Ausgangswert lag, konnte auch hier meist bestätigt werden (siehe Tab. 3).

Der absolute, mittlere Anstieg der Zinkwerte war von dem der Patienten in Gruppe A statistisch nicht signifikant verschieden.
Die Werte der AP in dieser Gruppe mit vermutetem Zinkmangel stiegen durchschnittlich 154,9 U/l bei einer Spannweite von 80 bis 236 U/l auf mittlere 218,1 U/l.
Die Anstiegssteilheit war auch bei den AP-Werten dieser Gruppe unabhängig von der Höhe der Ausgangswerte.
Der mittlere Anstieg der AP in dieser Gruppe von 82,6 U/l, beziehungsweise 61,6 % des Ausgangswerts war von dem der Gruppe A ohne vermuteten Zinkmangel von 21,2 U/l (17,8 %) deutlich und statistisch signifikant verschieden ($2\alpha \leq 0,01$ Wilcoxon).
Die Spannweite der Einzelanstiege reichte dabei von 27 bis 184 U/l (31,5 bis 166,7 %) und lag damit deutlich oberhalb des Bereiches von Gruppe A (siehe Tab. 4).

Der Anstieg der AP war also in der Patientengruppe B mit vermutetem Zinkmangel wesentlich stärker ausgeprägt als der vergleichbare Anstieg des Zink im Serum, was die in der Literatur vorgefundenen Ergebnisse bestätigt, daß die Dynamik der AP-Veränderungen bei Patienten mit Zinkmangel größer ist als die der gleichzeitigen Veränderungen der Serumzink-Spiegel. In Abbildung 5 und 6 wird dies optisch belegt: die Regressionsgerade der Gruppe B verläuft wesentlich flacher.

Unsere nicht in den Tabellen aufgeführten orientierenden Zwischenmessungen zeigten, daß der Anstieg der AP in Gruppe B auch noch vom zweiten auf den dritten Tag nach Zink-Infusion vorhanden war und möglicherweise nach Beendigung unserer Meßreihen noch weiter bestand, während dieser Trend bei den Zinkmessungen der Gruppe B nicht beobachtet werden konnte, was obengenannte Aussage nochmals bestätigt.
Entsprechende Zwischenmessungen bei Gruppe A zeigten dagegen, daß dort der AP-Anstieg am ersten Tag bereits zwei Drittel des Gesamtanstiegs ausmachte und danach nurmehr unbedeutend zunahm.

Die Zink-Exkretion im Urin war bei unseren Patienten mit durchschnittlich 4,5 - 5,6 mg/24 Std. etwa 10mal höher als normal (500 $\pm$ 300 µg/24 Std.).
In der Gruppe A ohne vermuteten Zinkmangel betrug die durchschnitt-

liche Ausscheidung über 24 Stunden 4,9 mg, wobei die Werte zwischen 1,7 mg und 7,8 mg schwankten.
In der Gruppe B mit dem postulierten Zinkmangel war der mittlere Wert 5,3 mg/24 Std. Der niedrigste Wert lag bei 2,2 mg, der höchste bei 10,8 mg/24 Std.
In beiden Patientengruppen kamen sowohl Anstiege, Abfälle wie auch ein Konstantbleiben der Zinkausscheidung im Urin über die Meßdauer hin vor. Das Ausgangsniveau der Zink-Ausscheidung war dabei offenbar nicht ausschlaggebend, die Verläufe in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander verschieden.

Die geschilderten Sachverhalte sind in den nachfolgenden Tabellen 1-6 und in den Abbildungen 1-6 nochmals dargestellt.

Tabelle 1

Zink im Serum (µg / 100 ml)

Gruppe A

Patient	Meßwerte A	Meßwerte C	Anstieg µg/100 ml	Anstieg % des Ausgangswerts
Ku.	60	83	23	38,3
La.	84	110	26	30,9
Vo.	125	156	31	24,8
St.	93	129	36	38,7
Wi.	106	142	36	33,9
Tr.	98	121	23	23,5
Au.	142	144	2	1,4
Ka.	131	151	20	15,3
Un.	67	90	23	34,3
Gü.	116	128	12	10,3
Bo.	76	100	24	31,6
Vi.	78	112	34	43,6
Hu.	112	136	24	21,4
Gi.	114	120	6	5,2
Za.	65	80	15	23,1
Fr.	68	96	28	41,2
Ba.	112	130	18	16,1
Ro.	116	129	13	11,2
Mittelwert	97,9 ± 25,0	119,8 ± 23,6	21,9	22,4

Tabelle 2

Zink im Serum (µg / 100 ml)

Gruppe B

Patient	Meßwerte A	Meßwerte C	Anstieg µg/100 ml	Anstieg % des Ausgangswerts
Th.	41	68	27	65,8
Ba.	62	90	28	54,2
Sch.	58	153	95	63,8
Ko.	119	137	18	15,1
Me.	96	97	1	0,1
Wa.	80	82	2	2,5
Be.	155	166	11	7,1
St.	89	121	32	35,9
Ke.	95	132	37	38,9
Bl.	118	104	- 14	- 11,9
Vo.	111	136	25	22,5
Ra.	64	76	12	18,8
Ka.	75	86	11	14,7
Me.	85	110	25	29,4
Gö.	130	152	22	16,9
Fi.	92	168	76	82,6
Ac.	93	120	27	29,0
Mittelwert	91,9	117,5	25,6	27,9
	± 27,8	± 31,8		

Tabelle 3

Alkalische Phosphatase (U/l)

Gruppe A

Patient	Meßwerte A	Meßwerte C	Anstieg µg/100 ml	Anstieg % des Ausgangswerts
Ku.	95	100	5	5,2
La.	107	133	26	24,3
Vo.	122	136	14	11,5
St.	265	336	71	26,8
Wi.	114	129	15	24,0
Tr.	118	120	2	1,7
Au.	147	181	34	23,1
Ka.	124	147	23	18,5
Un.	151	172	21	13,9
Gü.	114	138	24	21,0
Bo.	138	156	18	13,0
Vi.	90	111	21	23,3
Hu.	94	116	22	23,4
Gi.	65	88	23	35,4
Za.	80	101	21	26,3
Fr.	76	84	8	10,5
Ba.	131	150	19	14,5
Ro.	116	131	15	12,9
Mittelwert	119,3 ± 43,5	140,5 ± 55,6	21,2	17,8

Tabelle 4

Alkalische Phosphatase (U/l)

Gruppe B

Patient	Meßwerte A	Meßwerte C	Anstieg µg/100 ml	Anstieg % des Ausgangswerts
Th.	80	107	27	33,8
Ba.	211	292	81	38,3
Sch.	80	139	59	73,8
Ko.	188	252	64	34,0
Me.	104	158	54	51,9
Wa.	88	123	35	39,8
Be.	161	269	108	67,1
St.	200	263	63	31,5
Ke.	122	196	74	60,6
Bl.	109	213	104	95,4
Vo.	84	176	92	109,5
Ra.	141	202	61	43,2
Ka.	114	304	180	166,7
Me.	140	196	56	40,0
Gö.	236	420	184	77,9
Fi.	116	198	82	70,7
Ac.	119	199	80	67,2
Mittelwert	134,9 ± 46,9	218,1 ± 74,5	82,6	61,6

Tabelle 5

Zink im Urin (mg/24 Std.)

Gruppe A

Patient	B	C
Ku.	3,5	5,8
La.	4,6	6,5
Vo.	6,5	4,3
St.	3,6	3,9
Wi.	7,8	6,1
Tr.	3,9	7,2
Au.	1,7	2,2
Ka.	3,3	5,4
Un.	4,4	4,1
Gü.	7,2	8,2
Bo.	3,9	6,1
Vi.	4,4	5,1
Hu.	5,6	6,6
Gi.	2,1	4,0
Za.	2,8	3,5
Fr.	4,1	4,0
Ba.	5,2	5,5
Ro.	5,6	6,2
Mittelwert	4,5	5,3

Tabelle 6

Zink im Urin (mg/24 Std.)

Gruppe B

Patient	B	C
Th.	6,7	4,9
Ba.	2,3	3,7
Sch.	4,1	8,3
Ko.	2,6	10,8
Me.	5,9	5,8
Wa.	7,0	6,3
Be.	2,2	4,2
St.	9,5	8,9
Ke.	3,6	4,9
Bl.	5,9	5,9
Vo.	4,2	4,8
Ra.	7,3	8,6
Ka.	2,8	4,2
Me.	4,9	4,5
Gö.	4,8	5,2
Fi.	2,9	3,6
Ac.	7,2	6,8
Mittelwert	4,9	5,6

Abbildung 1

Zink im Sérum (µg/100ml)

Gruppe A

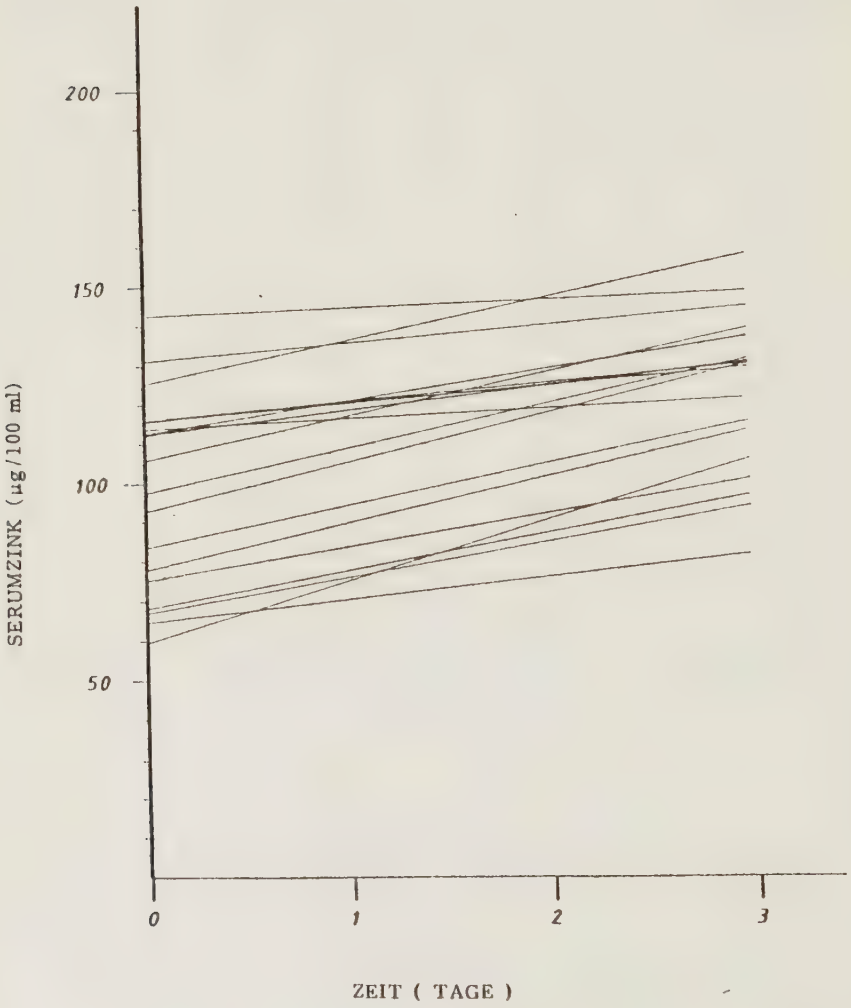

Abbildung 2

Zink im Serum (µg/100ml)

Gruppe B

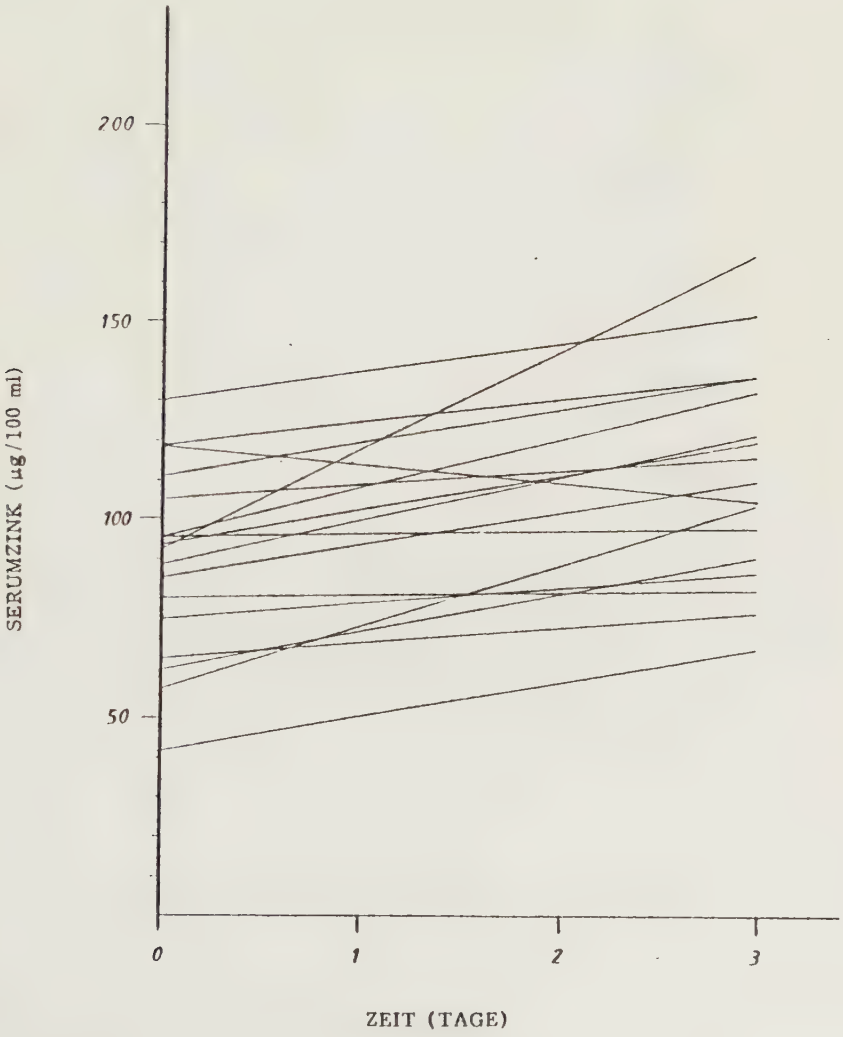

Abbildung 3

Alkalische Phosphatase (U/l)

Gruppe A

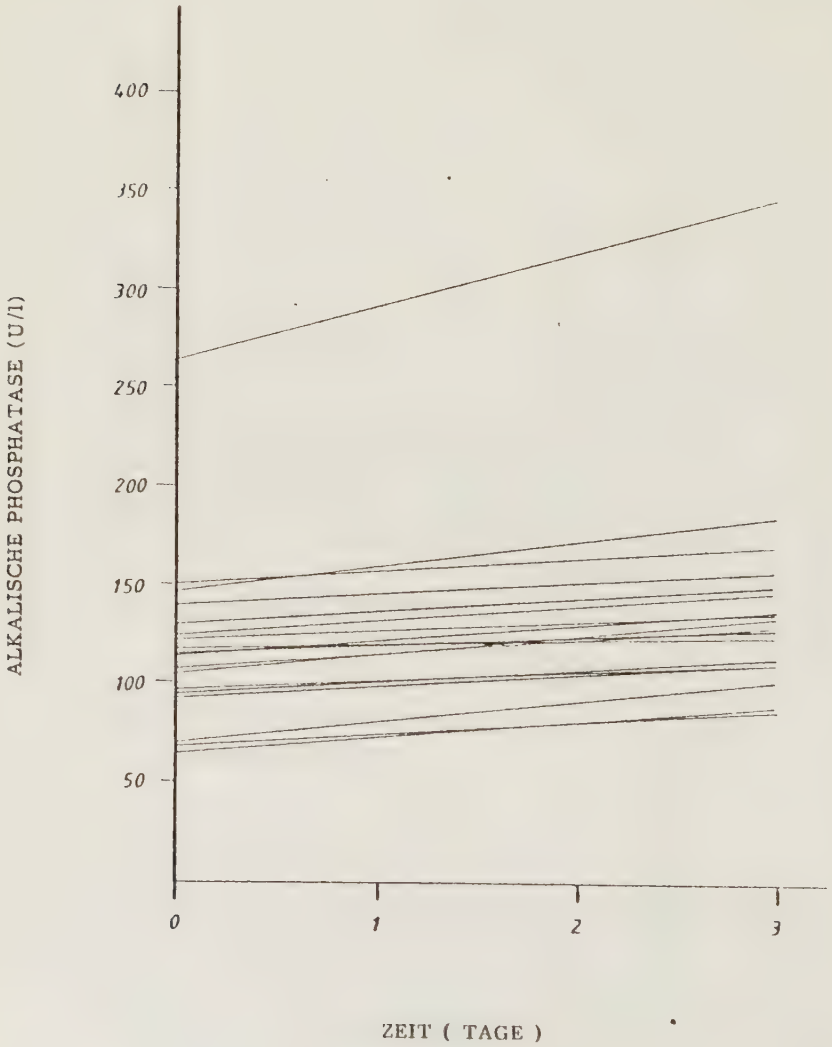

Abbildung 4

Alkalische Phosphatase (U/l)

Gruppe B

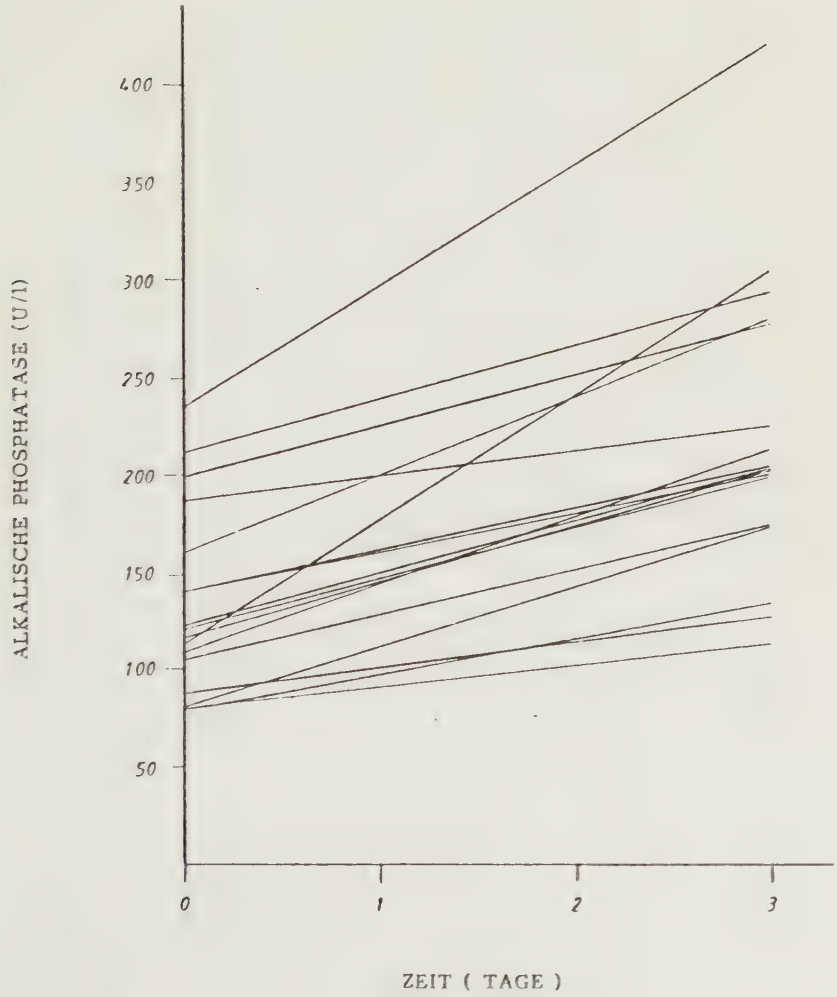

Abbildung 5

Regressionsgerade (Gruppe A)

$y = 0,78 x - 8,7$

gestrichelt: Gruppe B zum Vergleich

Abbildung 6

Regressionsgerade (Gruppe B)

y = 0,35 x + 39,7

gestrichelt: Gruppe A zum Vergleich

III. Diskussion

III. 1. Klinik des Zinkmangels

Das Krankheitsbild des Zinkmangels beim Menschen wurde erstmals 1963 von *Prasad* in Ägypten (99, 101, 102) sowie von *Halsted* 1972 im Iran (46) präzise beschrieben.
Beide fanden bei Dorfbewohnern dieser Regionen Minderwuchs, Hypogonadismus und Hautveränderungen als Folge des Zinkmangels. In diesen Ländern des Orients trägt wahrscheinlich der hohe Anteil von Phytinsäure in der proteinarmen Nahrung die Mitschuld an den geschilderten extremen Zinkmangelzuständen. Sie ist reichlich im dortigen Hauptnahrungsmittel Getreide enthalten und bewirkt eine Malabsorption von Zink, sowie eine Verkürzung seiner biologischen Halbwertszeit (46, 62, 77, 85, 122, 123).

Ein ähnliches Zinkmangel-Syndrom wurde in einer neueren Untersuchung auch bei australischen Ureinwohnern beschrieben (55).
Anzeichen marginaler Zinkmangelzustände sind auch bei bestimmten Randgruppen in Industriestaaten bekannt (47, 123, 145).

Die Symptome eines Zinkmangels können sehr differenziert oder auch nur sehr vage ausgeprägt sein.
Marginale Zinkmangelzustände, wie sie heute häufig und offenbar weltweit unter anderem bei verschiedenen Leberkrankheiten oder unter den Bedingungen der Intensivtherapie gesehen werden, können ein breites Spektrum an Symptomen erzeugen, gehen aber fast immer mit nur wenig spezifischen Beschwerden einher (73).

Eine Drosselung der Zufuhr an Zink von täglich durchschnittlich etwa 10-15 mg auf ca. 3 mg führt nach einer Untersuchung nach *Prasad* 1978 (105) bei Gesunden mit normaler Zink-Ausscheidung nach einer 4-6 wöchigen Restriktion zu erniedrigten Zink-Plasmaspiegeln und einer erniedrigten Ausscheidung im Urin.
Der Zinkgehalt der Erythrozyten und der Leukozyten fällt zu einem späteren Zeitpunkt ab, die Aktivität der alkalischen Phosphatase wie auch anderer Enzyme ist erniedrigt.
Während der Zink-Restriktion kommt es auch zu einem erhöhten Fettsäurekatabolismus und weiter zu Gewichtsverlust und Anorexie (5).

Diarrhoe, eines der Hauptsymptome des Zinkmangels, kann bereits auftre-

ten, wenn der Zink-Plasmaspiegel noch normal ist.
Auch Apathie und Depressionen scheinen frühe, mögliche Symptome zu sein, während die klassischen Zinkmangel-Symptome Dermatitis und Alopezie sich erst bei sehr niedrigen Plasma-Spiegeln an Zink von etwa 30 µg/100 ml entwickeln.
Die Dermatitis tritt zuerst in den Nasolabialfalten und der Mundschleimhaut auf, kann aber auch auf das ganze Gesicht übertreten. Ein anderer Lokalisationsort dieser Dermatitis ist das Skrotum.
Das Erscheinungsbild der Zinkmangel-Dermatitis ähnelt Pilzinfektionen.

Die Alopezie beginnt etwa 1-2 Wochen nach Auftreten der Dermatitis und bildet sich auch bei kausaler Therapie nur langsam zurück (62).

Als schwerstes Erscheinungsbild eines Zinkmangels gilt ein Syndrom, das der Acrodermatitis enteropathica (Acrodermatitis continua Hallopeau) einer autosomal rezessiv vererbten Krankheit des Kleinkindesalters, die meist beim Übergang von Muttermilch auf Flaschennahrung auftritt, ähnlich oder sogar mit dieser identisch ist (1, 11, 62, 85, 87).
Die Acrodermatitis enteropathica, die durch Alopezie, Diarrhoe und Hautruptionen gekennzeichnet ist, entsteht erst bei Zink-Plasmaspiegeln um 30 µg/100 ml. Die Hautläsionen sind wiederum schwer von einer Candidasis, von Psoriasis, seborrhoischer Dermatitis oder von Vitaminmangelzuständen abzugrenzen und betreffen vor allem periorale, periorbitale und perianale Regionen, Nacken, Achseln, Ellbogen, Knöchel und Leistengegend (140).

Die Gabe von Zink bringt eine rasche Verbesserung des klinischen Bildes (19, 27, 77).

Als weitere Symptome eines Zinkmangels beim Menschen gelten verminderte Keratogenese, Paronychie und Nagelbänder (87), sowie eigenartige depressive Verhaltensänderungen, die denen bei Kwashiorkor sehr ähnlich sind.
Weiter können Photophobie (85), irreversibler Hypogonadismus (50, 87, 99, 101) und kongenitale Mißbildungen wie spina bifida (7), Wachstumsverzögerung, verminderte Gehirnentwicklung oder sogar Anenzephalie auftreten (14, 85).
Beschrieben sind außerdem reduzierte Geschmacks- und Geruchsvermögen (13, 36, 75, 124), Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion (84), sowie erhöhte Anfälligkeit gegen Infektionen (45, 131), gestörte Wund-

heilung (41, 53, 68, 82, 97, 106, 107) und verminderte Entwicklung des Immunsystems (6, 15, 65, 119, 151) als Folgeerscheinung eines Zinkmangels.

Über die Pathogenese der zuerst genannten Symptome weiß man nur Spekulatives, über die Fragen der Wundheilung und der Immunabwehr gibt es jedoch zahlreiche Untersuchungen.
Versuche an Ratten zeigten, daß es bei Zinkmangel zu einer verminderten Epithelisierung und einer (fraglich) verminderten Kollagensynthese kommt (107).
Messungen an chirurgischen Patienten ergaben, daß bei Zinkmangel der lose gebundene, für Stoffwechselvorgänge leicht verfügbare Anteil des Zink im Blut (s. S. 27) und als Folge davon die Konzentration von Zink in den Wundrändern und im Granulationsgewebe erniedrigt ist (41, 53, 107).
Bei Zinkgabe wird dies in den Wundrändern bevorzugt angereichert.
Wenn auch die genaue Rolle des Zink bei der Wundheilung noch nicht klar ist, so gibt es doch viele Hinweise dafür, daß Zink bei der Wundheilung lokal angreift (97, 147).
Es scheint, daß Zink an bestimmten biochemischen Prozessen beteiligt ist, die der Wundheilung vorangehen oder zugrundeliegen und daß die Effizienz dieser Prozesse von der lokalen Verfügbarkeit von Zink abhängt (53, 69). Die Gabe von Zink kann daher bei Patienten mit Zinkmangel die Wundheilung beschleunigen (41, 53, 96, 97, 121, 129).

Bei Zinkmangel kommt es offenbar zu einer Unterfunktion des thymusabhängigen Immunsystems, signifikante Veränderungen der zellständigen Immunabwehr sind bekannt (15).
Die Gabe von Zink behindert als Stabilisator von Biomembranen die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (16), führt über eine Stimulierung der DNA- und der RNA-Synthese zu einer beschleunigten Mitose der Lymphozyten (6, 17, 65, 119, 151) und kommt als einzige unter verschiedenen Substanzen, die eine Lymphozytenstimulation induzieren, natürlicherweise im menschlichen Organismus vor.
Kirchner und *Rühl* empfehlen deshalb seine Anwendung bei Patienten mit Immunschwäche (65), da gravierende, unerwünschte Nebenwirkungen nach oraler Zinkgabe bisher nicht beobachtet werden konnten (30).

Die meisten der geschilderten Mangelsymptome entsprechen einem extremen Zinkmangel, wie er wohl selten bei uns zu sehen ist, wenn auch entsprechende Kasuistiken von Intensivpatienten existieren (62, 140).

Marginale Zinkmangel-Zustände oder sogar nur suboptimale Versorgungszustände damit klinisch zu diagnostizieren, ist praktisch unmöglich, weil die erwähnten spezifischen Symptome dabei fast immer fehlen.

Zur Diagnose solch marginaler Zinkmangelzustände bedarf es einfacher, sicher meßbarer und zuverlässiger Parameter, wie sie später in der Untersuchung vorgestellt werden.

III. 2.1. Messung der Zinkgehalte in verschiedenen Körpergeweben

Gängigster Parameter zur Bestimmung der Zink-Versorgungslage ist der Gehalt von Zink im Serum oder Plasma.
Als weitere Labortests zur Feststellung eines Zinkmangels werden gelegentlich die Spiegel von Zink in verschiedenen Medien wie Erythrozyten, Haaren, Knochen, Speichel oder Urin benutzt.

Der Zinkgehalt im Erythrozyten ist aber für die Diagnose eines Zinkmangels offenbar nur begrenzt verwertbar; er steht im Gegensatz zu anderen Meßergebnissen (87).
Mindestens bei vier verschiedenen Krankheiten, nämlich der chronisch aggressiven Hepatitis, der Leberzirrhose, dem Diabetes und der Lungentuberkulose bleibt der Zinkgehalt im Erythrozyten normal, während die Plasma-Zinkwerte stark abfallen (133).
Der Stoffwechsel des Zink in den roten Blutkörperchen ist noch weitgehend unbekannt, seine Abhängigkeit vom Zinkspiegel im Blut sowie sein Zusammenhang mit dem Körper-Zinkversorgungszustand noch wenig erforscht. Da die Messung der Zinkkonzentration im Erythrozyten technisch auch sehr viel schwieriger ist als die Messung in Flüssigkeiten, gibt es noch relativ wenige Studien, die den Zinkgehalt im Erythrozyten berücksichtigen (133).

Der Haar-Zinkgehalt ist offenbar als Index für chronische Zinkmängel gut geeignet (13), reagiert aber bei akuten Stoffwechselveränderungen zu träge, um für unsere Untersuchung von Wert zu sein.
Möglicherweise reflektiert dieser Meßwert auch mehr die Zinkaufnahme als die Ganzkörper-Stoffwechsellage (31).
Die Gefahr der Kontamination von exogenen Quellen scheint bei dieser Bestimmungsmethode auch recht groß zu sein (145).
Die Zinkgehalte von Knochen, Speichel oder auch von Haut und Fingernägeln sind noch zu wenig untersucht, um sichere Aussagen treffen zu können (35, 133). Der Zinkgehalt im Knochen ist außerdem unter den Bedingungen der Klinik nur schwer zu bestimmen.

Als eine der Klinik adäquate Methode bleibt die Bestimmung des Zinkgehaltes im Serum oder Plasma.

III. 2.2. Bindungen des Zink im Blut

Der Anteil des Zink im Serum beträgt beim Menschen weniger als 0,2 % des gesamten Körpergehalts an diesem Element, liefert aber trotzdem wichtige Informationen über Änderungen im Zink-Stoffwechsel (125).

Die normale Zinkkonzentration im Serum beträgt zwischen 70 und 140 µg/100 ml.
Ein kleinerer Anteil von 20-40 % ist beim Gesunden fest an α_2-Makroglobuline gebunden und vermutlich weniger an Austauschvorgängen beteiligt und auch weniger für normale Stoffwechselvorgänge verfügbar (37, 125) als die andere große Fraktion:
ca. 60-80 % des Zink im Serum sind lose gebunden, 98 % davon wahrscheinlich an Albumin.
Bei Zinkverlusten oder bei Behandlung mit chelatbildenden Substanzen, die Komplexe mit Zink bilden, wird dieser Anteil am meisten verändert (37, 64, 90, 114).
Yunice et al. meinen allerdings in einer neueren Untersuchung (153), daß mit den üblicherweise benutzten Analyse-Techniken Albumin als mögliches Trägerprotein nicht von anderen Proteinen mit ähnlichem Molekulargewicht, wie etwa den tryptophanreichen Prä-Albuminen mit einem Molekulargewicht von 63000 Daltons unterschieden werden könnten.
Auch eine Untersuchung von *Henkin* und *Smith* 1972 unterstützt diese Vermutung (49).
Sie fanden keine Korrelation zwischen Serum-Zinkkonzentration und der Albumin-Konzentration, dafür aber eine gute Korrelation mit einem der Prä-Albumine, nämlich dem Retinol-bindenden Protein (RBP) (49, 134).
Falckuk fand 1977 (28) ebenfalls keinen direkten Beweis, daß Albumin das wichtigste Zink-bindende Protein wäre. Seiner Meinung nach spricht das häufige Auseinanderklaffen der Albumin- und der Zinkkonzentration im Serum dagegen.
Es gibt allerdings eine Fülle von Untersuchungen, die einen entsprechenden direkten Zusammenhang zwischen Zink- und Albuminspiegel herstellen (10, 37, 38, 42, 58, 90, 103, 125, 133).

Der in der lose gebundenen Fraktion verbleibende Rest von etwa 2 % ist auf verschiedene Aminosäuren-Komplexe verteilt, wovon zwei Aminosäuren, nämlich Cystein und Histidin, den weitaus größten Teil (43), andere,

wie z.B. Threonin, Glutamin und Lysin, sehr viel kleinere Mengen binden.

Ionisiertes oder in Serumenzymen vorhandenes Zink kommt nur in vergleichsweise sehr geringen Mengen im Blut vor (90, 103, 133).

Variationen in den Konzentrationen der obengenannten Aminosäuren können auch das Zink-Verteilungsmuster verändern. Eine Verfünffachung des Histidin-Anteils etwa erhöht die Konzentration von Zink-Histidin-Komplexen um etwa das Vierfache. Sie beträgt dann etwa 4 %.

Ein fünffacher Konzentrationsanstieg von Cystein aber, dem drittstärksten Liganden für Zink, verändert die Zinkverteilung schon nicht mehr signifikant (37).
Im normalen Serum ist auch nur ca. 1 % z. B. des gesamten Cystein in Zink-Komplexen gebunden. Konsequenz dieser starken Untersättigung aller Aminosäuren (wie auch von Albumin) mit Zink ist, daß über einen weiten Bereich hin die Zink-Konzentration nur eine geringe Rolle für das Verteilungsmuster des lose gebundenen Zink im Serum spielt (37).
Insgesamt scheinen saure Aminosäuren Zink gut zu binden, aber ihre Serum-Konzentration ist niedrig, während basische Aminosäuren Zink relativ schlecht binden.
Die kleine, lose an Aminosäuren gebundene Fraktion im Plasma ist wahrscheinlich auch mitverantwortlich für den Zinktransport (103), sowie für den größten Teil der Zink-Exkretion im Urin.

Der Zinkgehalt im Serum s c h e i n t von großer Aussagekraft für den gesamten Zinkstoffwechsel zu sein, der Blutspiegel des Zink hängt aber gerade bei Patienten, die einer Intensivtherapie bedürfen, wie den Patienten in unserer Untersuchung, von vielfältigen Einflüssen ab.

III. 2.3. Zink im Serum

Eine niedrige Konzentration an Zink im Blut muß nicht unbedingt als Beweis für einen Zinkmangel betrachtet werden.
In vielen Fällen ist es zwar durchaus möglich, daß eine niedrige Konzentration an Zink auf eine unzureichende Zinkversorgung hinweist, während es sich in anderen Fällen auch nur um eine Umverteilung von Zink aus dem Blut in andere Körperkompartimente handeln kann.

So kommt es allein durch erhöhten Sympathicotonus, wie er unter den Bedingungen der Intensivtherapie oft vorkommt, zu einer Mobilisation, einer Umverteilung und einem Verbrauch von Zink in anderen Kompartimenten und dadurch zu einem Abfall des Zinkgehaltes im Serum (73, 132).

Andererseits kann es auch zu einer Mobilisation von Zink etwa aus dem Knochen zusammen mit Calcium kommen, zum Ausgleich anderweitiger Verluste (132).

Der Zinkgehalt im Plasma sinkt auch in den ersten Phasen einer Entzündung, wahrscheinlich durch einen Einstrom von Zink aus extrahepatischen Geweben in die Leber, parallel zu einer entsprechenden Verschiebung von Aminosäuren (98).
Diese Umverteilung von Zink geht einer gesteigerten Proteinsynthese, besonders von α_1- und α_2-Globulinen in der akuten Phase einer Entzündung voraus und ist möglicherweise eine Voraussetzung für diese (98).

Ursache dieser Veränderungen ist die Wirkung eines endogenen Mediators aus polymorphkernigen Lymphozyten, des LEM (leucocyte endogenous mediator), der noch vor Eintreten von Fieber und klinischen Symptomen einer Infektion unter anderem zu den obengenannten Veränderungen führt (91, 92, 93, 94, 146).
Erst in den letzten Jahren gelang es, diesen LEM, ein hitzeinstabiles Protein von einem Molekulargewicht von kleiner als 30000 von Bakterienendotoxin und endogenem Pyrogen abzugrenzen (94).
Das Serumzink ist dabei schon während der ersten Stunden nach Infektion (98) und auch noch während des klinischen Ausbruchs der Krankheit erniedrigt (146), gleich ob es sich um bakterielle, virale, Rickettsien-, Spirochäten- oder Parasiteninfektionen handelt.
Der Sinn dieser Veränderungen im Stoffwechsel ist noch nicht klar.
Es scheint aber, daß Zink, neben anderen Spurenelementen (vor allem

Eisen), auch für Wachstum, Stoffwechsel, Toxinproduktion und die optimale Proliferation eingedrungener Mikroorganismen notwendig ist (5).

Auch wird Zink in den Hepatozyten möglicherweise als Kofaktor oder Substrat bei der Synthese von Nukleinsäuren, Proteinen oder Metalloenzymen, wie etwa der alkalischen Phosphatase benötigt, die möglicherweise wiederum eine wichtige Rolle in der körpereigenen Abwehr von Infektionen spielen (5, 137).
Ein leichter Abfall der Albumin-Konzentration im Serum ist ebenfalls typisch für die meisten Infektionen, speziell der chronischen, kann aber den Abfall des Zinkgehaltes im Serum auf etwa 70 % des Ausgangswertes nicht erklären (5, 132).
Bei einer längerdauernden Infektion, zum Beispiel einer Pneumonie, einer Tuberkulose, Pyelonephritis, chronischer Sepsis oder auch bei Dekubitalulzera kommen dann noch andere Einflüsse, wie etwa erhöhte Zinkverluste im Urin und Schweiß, sowie verminderte Zufuhr oder gesteigerter Verbrauch hinzu, die den Serum-Zinkspiegel weiter erniedrigen.

Der Serum-Zinkspiegel ist bei diesen Gelegenheiten nicht charakteristisch für den Zinkversorgungszustand, da die Zinkkonzentration im Blut, das ja der Verteilung und dem Austausch vieler Stoffe dient, trotz unterschiedlicher Versorgung des Körpers mit Zink durch Umverteilungs- und Ausgleichmechanismen oft konstant gehalten wird oder aber auch durch pathologische Veränderungen, die primär nichts mit der Versorgung des Körpers mit dem Spurenelement zu tun haben, beeinflußt wird (118).

Viele Krankheitszustände führen zu einem Absinken des Serum-Zinkspiegels.
So besteht statistisch eine umgekehrte, enge Korrelation zwischen der Körpertemperatur und dem Serum-Zinkspiegel (71), Fieberzustände führen also sehr leicht zu einem Absinken der Zinkkonzentration.
Beim akuten Myokardinfarkt sind sie nach einer Untersuchung 3 Tage lang auf ca. 60 µg/100 ml erniedrigt, ehe sie am 4. und 5. Tag wieder signifikant ansteigen (71). Die Urinausscheidung an Zink ist dabei unverändert (57).
Bei großen Operationen kommt es zu einem Abfall der Zink-Serumkonzentration oft schon intraoperativ (40, 110), zumindest aber am ersten post-

operativen Tag. Am 4. postoperativen Tag steigen diese Spiegel meist wieder kontinuierlich, gleich um welche Art von Operation es sich handelte (71). Größe der Wundfläche und Schwere der Operation scheinen dabei diese Entwicklung noch zu verstärken, Urinkonzentrationen des Zink und Abfall des Serumzink sind in diesem Fall in den ersten Tagen gut korreliert (42, 128).
Ältere Patienten hatten oft schon präoperativ einen Zinkmangel (42), ein weiterer Abfall postoperativ hat dann einen zusätzlichen negativen Einfluß, etwa auf die Wundheilung.
Auch bei Verbrennungen ist der Zinkspiegel nach anfänglich erhöhten Werten vermindert (32, 53).

Es scheint also bei akuten Gewebsverletzungen ganz unabhängig von der Art des Geschehens zu einem Abfall der Zinkkonzentration im Serum zu kommen, möglicherweise auch durch eine Verschiebung von Zink in dieses Gebiet zur Unterstützung der Heilung des Gewebeschadens. Durch einen unbekannten homöostatischen Mechanismus kehrt später die Plasmakonzentration des Zink auf ein Normalniveau zurück (71).
Es wurde vermutet, daß diese verminderten Zinkspiegel im Serum und Plasma auf eine verminderte Zufuhr oder Absorption zinkenthaltender Speisen oder Flüssigkeiten während der akuten Krankheit zurückzuführen sei.
Diese Hypothese ist jedoch durch mehrere Untersuchungen wiederlegt worden, die sogar ein Ansteigen der Serum-Zinkwerte während Hungerperioden aufzeigen (52).
Allerdings kann es als Folge von Dünndarm-Infektionen oder Darmentzündungen, wie etwa Morbus Crohn in Verbindung mit einem allgemeinen Malabsorptions-Syndrom unter anderem leicht zu einer Verminderung des Körper-Zinkgehaltes kommen (67, 89).

Auch bei verschiedenen Leberkrankheiten ist der Blutspiegel des Zink verändert.
Bei Leberzirrhose, ob alkoholischer Genese oder nicht, kommt es zu hochsignifikanten Abfällen des Serumzink (38, 44).
Die bei Zirrhotikern häufigen verminderten Spiegel an Albumin, dem möglichen Hauptträgerprotein des Zink erklären dies nur zum Teil (120).
Das Albumin der Patienten mit Zirrhose hat aus unbekannten Gründen zusätzlich eine verminderte Affinität zum Zink (38).

Auch kommt es bei Leberzirrhose zu einer vermehrten Bindung von Zink an die erhöhte α_2-Makroglobulin-Fraktion, die Zink f e s t bindet, was zu einer geringeren Verfügbarkeit des Zink für den Stoffwechsel führt und damit das Zinkdefizit bei Zirrhotikern klinisch noch weiter verschlimmert (125).
Umgekehrt ist der Zinkmangel über eine erhöhte Lipid-Peroxidase-Aktivität möglicherweise ein entscheidender Faktor in der Genese einer Leberzirrhose (135).
Dieser verminderte Plasma-Zinkspiegel ist ein unspezifischer Befund bei verschiedenen Leberkrankheiten und auch bei Lebermetastasen maligner Tumoren (149) und kann nicht weiter zur Differentialdiagnose herangezogen werden, eventuell aber zur Abschätzung der Schwere des Krankheitsbildes: je stärker eine Zirrhose dekompensiert, desto niedriger ist oft der Serum-Zinkspiegel, allerdings kommen auch andere Verläufe vor (58).
Ob es bei einer Virushepatitis zu einem Abfall oder einem Anstieg des Zink im Serum kommt, bleibt umstritten (58).

Ein niedriger Blutspiegel des Zink wurde auch beschrieben bei Patienten mit Nephrose und niereninsuffizienten Patienten (8, 45, 72, 76, 88), wobei bei diesen Patienten nach Dialyse eine Erhöhung der Zinkkonzentration im Plasma zu erwarten ist.

Bei perniziöser Anämie (143), Leukämie (136) und einigen "exotischen" Krankheiten, wie Thalassämia major, Kwashiorkor, Vitamin B_1- und Vitamin B_2-Mangel, Hakenwürmern und Schistosomiasis, die auch bei Intensivpatienten mit entsprechender Anamnese, wenn auch selten vorkommen können (102), sind erniedrigte Zinkspiegel ebenfalls die Regel.

Zusätzlich wurden bei verschiedenen Hautkrankheiten wie etwa Psoriasis, Ichtyosis und ekzematösen Hautulzerationen erniedrigte Zinkspiegel gemessen (39).

Ob es bei Diabetes zu Veränderungen des Zink-Blutspiegels kommt, ist umstritten, zumindest aber scheinen diese Veränderungen nicht signifikant zu sein (50, 95, 143), obwohl es bei Diabetikern gleichzeitig zu einer erheblichen Zinkurie kommt (96).

Es gibt auch gewisse circadiane Einflüsse auf den Zink-Plasmaspiegel.

Von 10 Uhr morgens bis 10 Uhr abends werden nach einer Untersuchung (70) um 7 % höhere Werte, von 2 Uhr bis 6 Uhr morgens um 8 % niedrigere Werte, von 2 Uhr bis 6 Uhr morgens um 8 % niedrigere Werte gemessen als dem Tagesdurchschnitt entspricht.
Auch können die Werte beim gleichen Patienten von Tag zu Tag um bis zu 10 µg/100 ml schwanken, wenn man von einem steady state für Zink ausgeht (44).

Inwieweit einige der geschilderten Krankheitsbilder auch bei unseren Patienten eine Rolle spielen, ist von den vorhandenen Patientendaten her nur schwer einzuschätzen, es sind nur spekulative Aussagen möglich.

Sicher ist, daß die als Folge von Operationen, Traumen oder sonstigen Gewebsverletzungen beschriebenen Veränderungen im Zinkhaushalt auch bei den Patienten unserer Untersuchung von Bedeutung waren.
Auch der Einfluß erhöhter Körpertemperatur als Folge von Infektionen und Entzündungen sowie der Streß als zwangsläufige Folge einer Intensivtherapie sind als mögliche Einflüsse zu berücksichtigen. Bereits hier wird aber klar, daß die alleinige Bestimmung des Serum-Zinkgehalts als Basis zur Abschätzung der Zinkversorgungslage zu groben Fehlschlüssen führen muß, da zuviele Einflüsse einem primär nicht vorhandenen Zinkmangel vorspiegeln können.

Insgesamt sind unsere Zink-Serumwerte von durchschnittlich 98 µg/100 ml in der Patientengruppe, die wir ohne Zinkmangel vermuteten, gut in Einklang zu bringen mit Angaben in der Literatur über entsprechende Patienten sowie unseren eigenen Erwartungen.
Wahrscheinlich ist, daß die gemessenen, etwas niedrigeren Werte der Gruppe B keine klinische Relevanz haben, da sie nur durch Verschiebungen von Zink vom Blut in die Leber oder in Wundgebiete zustandekommen und mit einem alimentären Zinkmangel nichts zu tun haben.

Umgekehrt können andere, gegenläufige Einflüsse wie Zustrom aus dem Knochen ins Blut oder sonstige Umverteilungen diese Veränderungen wieder verschleiern und somit ein Abschätzen der verschiedenen Einflüsse unmöglich machen.
Zusätzlich zu den oben beschriebenen physiologischen oder pathologischen Veränderungen im Körper selbst, die den Zinkhaushalt beeinflussen, haben auch verschiedene Therapiemaßnahmen ungewollte Auswirkungen auf

den Zinkspiegel im Blut und umgekehrt.
Hohe Dosen von Corticoiden, etwa bei Patienten mit low-cardiac-output-Syndrom oder bei schweren Verbrennungen gegeben, erzeugen einen raschen und nachhaltigen Abfall des Serumzink. Bei Aussetzen der Therapie kommt es zu einem Wiederanstieg (32).
Nach einer Bolus-Injektion von Corticoiden entsprechend 200 mg Dexamethason, kommt es schon eine Stunde später zu einem Absinken des Serumzink um 30 - 75 µg/100 ml.
Bei regelmäßigen Gaben von 800 mg Hydrocortison, entsprechend 32 mg Dexamethason alle 6 Stunden kommt es nach 1-4 Tagen ebenfalls zu einem starken Abfall des Serumzink um 30 - 45 µg/100 ml. Zwei Tage nach Beendigung der Therapie stiegen die Zink-Level wieder.
Ursache dieser Veränderungen sind wohl in der steroidbedingten Unterdrückung der Ausschüttung der Adeno-Hypophyse zu sehen.
Bei Dosierungen, wie sie zur Hirnödem-Prophylaxe und -Therapie gängig sind (bis zu 8mal 12 = 96 mg Dexamethason/Tag) sind also starke Serumzink-Abfälle durchaus zu erwarten.
Geringe Dosen von ca. 1 mg Dexamethason/Tag führen zu keinen signifikanten Veränderungen (32).
Umgekehrt führt ein erniedrigter Serumzink-Spiegel in Verbindung mit einem wirklichen Zinkmangel, wie man aus Versuchen mit Ratten weiß, zu einer Hemmung der aliphatischen Oxidation, die zum Beispiel für den Pentobarbital-Stoffwechsel in der Leber verantwortlich ist (4).

Bei iatrogenen Beeinflussungen des Zinkstoffwechsels spielen neben Chelatbildnern wie EDTA oder Penicillamin, die eventuell auf toxikologischen Intensivstationen von Bedeutung sind (86, 113), orale Kontrazeptiva (20, 52, 60) und vor allem die Infusionstherapie eine Rolle.
Ein Absinken der Serumzink-Konzentration bei totaler parenteraler Ernährung /TPN) wurde etliche Male beschrieben, besonders bei Patienten mit Krankheiten des Gastro-Intestinal-Traktes.
Die Angaben über Zeitablauf und Größe der Veränderungen schwanken aber (2, 31, 48, 62, 73, 132, 152), doch scheint sicher, daß die Dauer einer parenteralen Ernährung den Zinkspiegel beeinflußt.
Ein statistisch signifikanter Abfall ist ab der zweiten Woche normalerweise nachweisbar, kürzere Zeiten bringen keine signifikanten Ergebnisse (73).

Natürlich spielen aber bei Intensivpatienten noch andere Faktoren eine

Rolle, wie anamnestische Daten, Art der Operation oder des Traumas, eine eventuelle Diarrhoe oder anderweitige Zinkverluste.

Die Ätiologie des niedrigen Zink-Blutspiegels bei TPN ist noch unbekannt. Ein möglicher Mechanismus ist eine verminderte Bindung im Plasma aufgrund verminderter Synthese oder vermehrter Verluste entsprechender Proteine, z.B. Albumin, was bei parenteral ernährten Patienten oft vorkommt (73). Infundiertes Zink dürfte hauptsächlich an Albumin gebunden werden, da radioaktiv markiertes Zink sich in vitro vor allem an diese Fraktion anlagert (153).
Auch eine Mobilisation, eine Umverteilung oder ein Verbrauch in anderen Körperkompartimenten unter dem anabolen Stimulus, der von der TPN ausgeht, wird diskutiert. Dies wird durch Untersuchungen belegt, bei denen ein Abfall des Plasmazink, aber nicht z. B. des Zinkgehaltes im Haar und auch keine sonstigen, entsprechenden Zink-Mangelsymptome festgestellt werden konnten (132).
Der geringe Gehalt an Spurenelementen in den Infusionslösungen scheint aber die Hauptrolle zu spielen. Handelsübliche Aminosäuren- oder Fettinfusionslösungen enthalten nach einer amerikanischen Untersuchung (130) Zink in Mengen von etwa 1 mg/Liter mit einer Spannweite von 0,2-4 mg/Liter, wobei die Mengen aber bereits innerhalb der Produkte eines Herstellers sehr schwanken (130, 152).
Selbst bei Voraussetzen einer normalen Zink-Exkretion, die ja bei Intensivpatienten, wie auch unsere Messungen zeigen, meist erhöht ist, dürften diese Mengen den Tagesbedarf nicht decken.
Auch bei Patienten, die oral eine begrenzte Menge Flüssigkeit zu sich nehmen dürfen, entwickelt sich oft ein Abfall des Serumzink. Eine Zufuhr von 500-700 ml Flüssigkeit enteral reicht nicht aus, um eine adäquate Zinkzufuhr zu erzielen.

Neben den verschiedenen Therapiemaßnahmen, die ungewollt Auswirkungen auf den Zinkhaushalt und den Zink-Serumspiegel haben, dürfen auch banale Ursachen für eine Fehleinschätzung der Zink-Versorgungslage nicht außer Acht gelassen werden:
Simple Meßfehler können die ermittelten Werte stark verändern.
Kontaminationen der Proben mit Leitungswasser, das ca. 2 ppm Zink enthält oder mit destilliertem H_2O, das immer noch 0,2 ppm Zink enthält, dürften hier eine Rolle spielen.

Daneben ist auch die eventuelle Benutzung ungeeigneter Sammelbehälter oder übermäßige Zentrifugation mit nachfolgender Hämolyse von Bedeutung.
Da Erythrozyten etwa 10mal mehr Zink enthalten (1225 ± 99 µg/100 ml) als Serum oder Plasma (53, 87), werden bei Hämolyse leicht falsch hohe Werte für das Serumzink gemessen. 1 % Hämolyse bei einem Hämatokrit von 50 % läßt den Serumwert für Zink um 15 % ansteigen (66).

Serum- und Plasmawerte für Zink sind in etwa gleich (66), nach anderen Untersuchungen ist der Zinkgehalt im Serum um ca. 15 % höher (44). Grund dafür scheint die beträchtliche Zink-Konzentration in Plättchen zu sein, die bei Gerinnungsprozessen im Serum freigesetzt werden. Für die Diskussion aber sollen diese Faktoren außer Acht gelassen werden, die Werte im Serum und im Plasma werden als gleichwertig betrachtet.

Es scheint, daß der Zinkgehalt im Serum allein ein recht unzuverlässiger Parameter zur Einschätzung der Zink-Versorgungslage des Organismus ist. Der Plasma-Zinkspiegel ist zwar in guter Korrelation zur zugeführten Zinkmenge, zumindest wenn die Zink-Zufuhr gewisse Mindestanforderungen nicht unterschreitet (30, 73, 152) und ist möglicherweise ein brauchbarer Parameter für das metabolisierbare oder am körpereigenen Austausch beteiligte Zink (125), kann aber nur einen Teil der Informationen liefern, die zur Beurteilung des Gesamt-Zink-Status erforderlich ist.

Unsere Messungen ergaben, daß es nach Infusion einer genügend großen Menge an Zink auch bei Patienten ohne einen vorher bestehenden Zinkmangel zu einem Anstieg des Zink im Serum kommt, der aber offenbar umso stärker ausfällt, je niedriger der Ausgangswert des Zink im Serum war.

Daß der Zinkspiegel im Blut empfindlich auf Beschränkungen der Zufuhr an Zink reagiert, ist bekannt.
Umgekehrt können aber durch Freisetzung von Zink aus Gewebespeichern die Serumwerte normal bleiben, obwohl sich bereits ein Zinkmangel entwickelt oder entwickelt hat (3, 56), oder andererseits viele Therapiemaßnahmen oder Krankheiten den Blutspiegel erniedrigen, ohne daß dies einem wirklichen Zinkmangel entsprechen müßte.

Theoretisch könnte man davon ausgehen, daß ein niedriger Serumzink-

Spiegel oder ein manifester Zinkmangel sich entwickelt als Folge einer überhöhten Ausscheidung von Zink und umgekehrt ein Patient mit Zinkmangel, d.h. entleerten Zinkspeichern eine verminderte Exkretion von Zink haben müßte.
Deswegen wurde die Zink-Exkretion im Urin als möglicher Index zur Beurteilung der Zinkversorgung vorgeschlagen (12).
Je nach Höhe der Zinkausscheidung im Urin wären einfache Rückschlüsse auf die verfügbaren Zinkreserven des Körpers möglich.
Da außerdem bekannt ist, daß die Ausscheidung von Zink über den Urin bei Intensivpatienten oft stark vermehrt ist, wurden bei den Patienten in unserer Untersuchung auch die Zinkverluste im 24-Stunden-Urin gemessen.

III. 3.1. Die Zinkausscheidung im Urin

Während der Normalbereich für die Zinkausscheidung im Urin rund 500 ± 300 µg/24 Std. beträgt (58, 62, 73, 87, 153) und gewöhnlich nur von sekundärer Bedeutung gegenüber der Zinkausscheidung im Stuhl von 12-15 mg/Tag ist (79, 95), kommt es bei bestimmten Patienten zu einer Zinkurie von 20 mg und mehr (62, 111).

Grundsätzlich gilt, daß es nach chirurgischen Eingriffen, bei Verbrennungen, Polytraumen und Frakturen zu einem eindrucksvollen Anstieg der Harn-Zinkspiegel kommt, dessen Dauer und Ausmaß von der Art und der Schwere der Verletzung abzuhängen scheinen (22, 42, 53, 71, 128, 130).
Fodor et al. berichten in einer Untersuchung (34) von signifikanten Anstiegen der Urin-Zinkausscheidung bereits bei zehnminütigen Narkosen ohne chirurgischen Eingriff.
Alle Körperprozesse, die mit Zellzerfall, wie etwa körperliche Traumen, oder schnellem Zellumsatz, wie etwa Tumoren, einhergehen, verursachen ebenfalls eine stark erhöhte Zinkexkretion (29, 43, 149).

Dabei können die Wechselwirkungen der Zink-Konzentration im Urin und der im Serum ganz verschieden sein:
Beim Hyperparathyreoidismus etwa kommt es zu exzessiven Zinkverlusten über die Niere bei normalen Spiegeln im Serum (73), während es bei anderen Krankheitsbildern trotz bestehender Hypozinkämie noch zu einer massiven Zinkurie kommt, wie etwa bei Leberzirrhose (52, 77, 120), Virushepatitis (49), Nephrose, Diabetes (96) oder vollständiger parenteraler Ernährung (48, 62, 73, 87, 111, 153).
Bei Infektionen kommt es durch die Wirkung des LEM zu einer intrahepatischen Sequestrierung des Zink und als Folge davon zu einer verminderten Urinausscheidung an Zink, ohne daß ein Zinkmangel bestehen muß (5), während bei schweren Traumen ein Absinken der Zink-Ausscheidung im Urin auf eine baldige Entleerung der Zink-Körperspeicher hinweist (73, 87).
Neldner und *Hambidge* maßen bei Patienten mit Acrodermatitis enteropathica extrem niedrige Zinkspiegel im 24-Stunden-Urin (87), genauso wie *Prasad* bei seinen Studien an ägyptischen Dorfbewohnern, die einen Zinkmangel hatten (100).

Die Menge des dem Patienten zugeführten Zink scheint keinen Einfluß auf die aktuelle Zinkausscheidung im Urin zu haben, was mehrere Untersuchungen belegen (73, 152).

Auch scheint die über die Niere ausgeschiedene Zinkmenge weitgehend unabhängig vom ausgeschiedenen Urin-Volumen zu sein. Bei Herabsetzung der Clearance von Inulin bis auf 30 ml/min und der von PAH bis auf 200 ml/min haben hämodynamische Meßgrößen keinen Einfluß auf die renale Zinkausscheidung (29, 81).
Diuretika aus der Thiazid-Reihe können jedoch die Zinkausscheidung über den Urin stark erhöhen (18, 105), Mannit führt zu einem schwächeren Ansteigen der Zink-Exkretion (81).
Spekulationen, daß Zinkausscheidung im Urin und Bluthochdruck miteinander korreliert wären, konnten widerlegt werden (80).

Der Anteil des in der Niere ultrafiltrablen Zink im Serum beträgt 2-8 % (37, 62, 103).
Bei einer normalen glomerulären Filtrationsrate von cà. 180 Liter in 24 Stunden, müßten täglich also etwa 2 mg Zink ausgeschieden werden. Da aber unter normalen Umständen nur 0,5 mg ausgeschieden werden, wird offenbar das meiste Zink im Tubulus reabsorbiert.
Es gibt verschiedene Denkmodelle, wie es zu einer e r h ö h t e n Zinkurie kommen kann.
Einmal kann eine Zunahme der kleinen Zink-Aminosäuren-Komplexe, die die Glomeruli leicht passieren können, zu abnormen Verlusten im Urin führen.
Ein Abfall des Serumzink-Spiegels führt automatisch zu einer Veränderung der Zinkkonzentration im Extrazellulärraum, die wiederum eine Zinkmobilisierung aus den Depots, z.B. den Knochen hervorruft (26).
Das auf diese Weise plötzlich aus den Depots freiwerdende Zink kann wahrscheinlich nur zum Teil für den Stoffwechsel genutzt werden; aufgrund der hohen chelatbildenden Eigenschaften des Zink wird ein Teil in einer inaktiven Chelatkomplex-Form durch die Niere ausgeschieden.

Unter der Belastung eines Traumas oder einer Operation kommt noch das aus dem zerstörten Gewebe freigesetzte Zink hinzu (34).

Zustände exzessiver Zinkurie sind meist mit einer stark katabolen Stoffwechsellage verbunden (111) und gelten als guter Indikator hierfür.

Infolge der Katabolie kommt es zu einer stark erhöhten Stickstoffausscheidung, zu Muskelschwund und Gewichtsverlust (146).
Durch Freisetzung aus dem Skelettmuskel, der einen hohen Zinkgehalt von 30 mg/kg Muskel hat, kommt wahrscheinlich ein Großteil der vermehrten Zink-Exkretion zustande.
Die Katabolie führt zum Zerfall von Zink-Metalloproteinen, es entstehen Zink-Aminosäuren-Chelatkomplexe, die die lose gebundene Fraktion des Plasmazink erhöhen und zu einer erhöhten Filtration und Exkretion von Zink führen (29).

Eine andere mögliche Ursache der Zinkurie ist im Anstieg der Spiegel bestimmter Aminosäuren zu sehen, die Zink von seinen mutmaßlichen Bindungen an Albumin ablösen können ("stripping") und dann als Komplexe ausgeschieden werden (37, 51).
Besonders Cystein und Histidin zusammen mit Metaboliten, die diese Aminosäuren enthalten, fördern die Zinkurie (153).
Cystein etwa bindet eine beträchtliche Menge Zink, das vorher an Proteine gebunden war. Als Folge davon kommt es zu einem passiven Efflux dieser Komplexe durch das Tubulussystem.
Andere Aminosäuren, wie unter anderem Histidin, bilden, wie schon erwähnt, mit Zink Chelate und erhöhen so den ultrafiltrablen Anteil des Zink (111, 153).
Bei Versuchen an Hunden erhöhten 10 g infundiertes Cystein die Zink-Exkretion auf das Hundertfache, 5 g Cystein auf das 30fache und 10 g Histidin auf das 6fache.
Eine Erhöhung der Zink-Plasmakonzentration auf das 20fache des Ausgangswertes dagegen vergrößerte die Urin-Exkretion von Zink zum Vergleich nur auf das Vierfache.
Vergleichbare Infusionsmengen wie bei den oben geschilderten Versuchen mit Hunden sind jedoch in der Klinik, auch bei sehr hochdosierter parenteraler Ernährung mit Aminosäuren, nicht erreichbar.
Bei unseren Patienten betrug die täglich mit Aminosäuren infundierte Menge etwa von Histidin 1 - 2,5 g, je nach Herstellerfirma der Infusionslösung und bei einer üblichen Infusionsgeschwindigkeit von 20 ml/Stunde.

Nach *Prakash* und *Schechter* (126) kommt es bei einer täglichen Zufuhr von 4 g Histidin täglich über eine Woche erst zu einem relativ geringen Anstieg der Zink-Exkretion im Urin von ca. 50 %, manchmal ist zur Erzielung der selben Wirkung sogar bis zu 12 g Histidin erforderlich.

Andere Autoren betonen auch, daß das Zink-"stripping" von Albumin ein rein spekulativer Mechanismus sei, der bei den in vivo realisierbaren Konzentrationen niemals wirksam werden könne (126).
Die in unserer Studie gemessenen Werte der Zink-Ausscheidung im Urin mit einem Durchschnittswert von 4,9 mg/24 Stunden in der Patientengruppe A und von 5,3 mg/24 Stunden in der Patientengruppe B bei einer Streuung der Werte zwischen 2,2 und 10,8 mg/24 Stunden liegen im Bereich der in der Literatur für ähnliche Patientengruppen angegebenen Werte (62, 73, 152).
Welche der in der Diskussion erwähnten Faktoren bei unseren Patienten die Zink-Ausscheidung jeweils konkret erhöhen, war dabei nicht exakt einzugrenzen und würde auch den Rahmen dieser Untersuchung sprengen. Sicher scheint, daß die teilweise massive Polytraumatisierung unserer Patienten und der darauf folgende, durch eine katabole Stoffwechsellage noch verstärkte Zellzerfall, möglicherweise noch die Art der Infusionstherapie zu dieser Zink-Exkretion entscheidend beitrugen.
Ein bestimmter zeitlicher Ablauf in Abhängigkeit etwa vom Zeitpunkt des Traumas oder dem Beginn der Zink-Infusion war in unserer Untersuchung nicht zu erkennen und ist auch in der Literatur weitgehend umstritten (22, 29, 42, 59, 71).

Zinkverluste in dieser Höhe über einen längeren Zeitraum ohne gleichzeitige Substitution müssen unweigerlich zu einem Zinkmangelzustand führen.

Aus der Höhe der Zinkausscheidung aber auf die Schwere eines bereits bestehenden Zinkmangels zu schließen, ist außer bei extremen Zinkmangelzuständen mit Entleerung der Speicher nicht möglich, wie auch unsere Untersuchungsergebnisse belegen:
Die Urin-Zinkausscheidung der Patienten mit vermutetem Zinkmangel war meist noch höher als die der Patienten ohne Zinkmangel.

Eine negative Zinkbilanz beweist zwar die Notwendigkeit einer erhöhten Zinkversorgung, als Parameter zur Feststellung eines marginalen Zinkmangels aber ist der Zink-Urinspiegel allein nicht brauchbar.
Die Zinkausscheidung im Urin stellt zudem nur einen Teil der gesamten Zink-Exkretion dar.

III. 3.2. Andere Ausscheidungswege für Zink

III. 3.2.1. Gastrointestinale Zinkausscheidung

Wie bereits angedeutet, ist beim Gesunden die Zinkausscheidung über den Darm von wesentlich größerer Bedeutung als diejenige über die Nieren (78). Die normale Ausscheidung über diesen Weg beträgt dabei 12-15 mg, nach anderen Quellen 5-10 mg/24 Stunden (25, 79).

Der gesunde Mensch scheint aber über sehr effektive homöostatische Mechanismen zu verfügen, die Verluste in dieser Höhe automatisch ausgleichen. Kommt es aber zu zusätzlichen Verlusten, können Zink-Mangelzustände entstehen.
Die Zink-Exkretion über den Darm kann noch weiter erhöht sein bei Diarrhoe, intestinalen Fisteln oder Drainagen (67).
Bei Diarrhoe besteht dabei ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge an exkretiertem Zink und dem Gewicht des ausgeschiedenen Stuhls (152).
In einer Untersuchung von *Kay et al.* (62) wurde bei einem Patienten mit exzessiven Zinkverlusten von 13 mg/24 Stunden im Urin aus einer Darmfistel eine Ausscheidungsmenge von 1 mg Zink bei einer Flüssigkeitsmenge von 750 ml gemessen.
Mengen von 200-300 ml/24 Stunden über diese Ableitungswege scheinen offenbar gegenüber der insgesamt ausgeschiedenen Menge nicht weiter ins Gewicht zu fallen.
Bei Patienten nach großen Dünndarm-Operationen scheint außerdem die Konzentration von Zink im Stuhl wesentlich geringer zu sein, als bei Patienten mit intaktem Dünndarm mit ca. 15 µg Zink/g Stuhl (62).

Über Änderungen der Zinkausscheidung bei Patienten nach Darmoperationen oder auch bei Patienten ohne erkennbare Schädigung des Darms weiß man allerdings noch sehr wenig.
Wie Situationen, die die Zinkausscheidung über die Niere beeinflussen, die Zink-Exkretion über den Darm verändern, ist nicht bekannt.
Möglicherweise gibt es homöostatische Mechanismen, die zugleich beide Ausscheidungsorgane beeinflussen; daß die Darmausscheidung an Zink von den vielfältigen Einflüssen, die bei Intensivpatienten eine Rolle spielen, unberührt bleibt, ist zumindest unwahrscheinlich.
Bekannt ist, daß offenbar keine Verbindung besteht zwischen den aktuellen

gastrointestinalen Zinkverlusten und der Menge des aufgenommenen Zink (79).

Die Höhe der Zinkverluste über den Darm ist bei den Patienten unserer Untersuchung unbekannt.
Während des Zeitraums dieser Untersuchung aufgetretene Diarrhoen etwa, oder bei einigen Patienten durchgeführte Darmoperationen mit nachfolgender Ableitung von Stuhl und Sekreten über Drainagen sind aber Faktoren, die die Zinkexkretion über den Darm sicher auch bei unseren Patienten stark erhöhten.
Diese Zinkverluste über den Darm tragen zwar möglicherweise entscheidend bei zur Entwicklung eines Zinkmangels, als Parameter zur Abschätzung der Zink-Versorgungslage, aber allein schon durch das ungenügende Wissen um die Zusammenhänge mit dem gesamten Körperhaushalt des Zink sicher ebenso ungeeignet wie die Urin-Exkretion.
Auch der zu treibende praktische Aufwand zur Bestimmung dieser Werte schließt einen Gebrauch als Routine-Parameter in der Klinik weitgehend aus.

III. 2.2. Zinkverluste über die Haut

Ein weiteres, noch sehr wenig erforschtes, möglicherweise aber bedeutendes Exkretionsmedium für Zink ist der Schweiß.
In einer Untersuchung von *Hess et al.* (54) wurden Verluste von Zink über die Haut beschrieben, die diejenigen über die Niere und den Darm bei weitem übertrafen und bis zu zwei Dritteln der Zink-Gesamtausscheidung erreichten.
Bisherige Untersuchungen beschrieben eine Ausscheidung von 0,55-1,75 mg Zink/Liter Schweiß bei einer täglichen Durchschnittsmenge von 2-3 Litern Schweiß, gemessen bei Männern mit einem Gewicht von etwa 65 kg bei leichter Arbeit und 29°C Umgebungstemperatur (25).
Wie groß die Zink-Exkretion über den Schweiß bei unseren Patienten war, ist aufgrund des ungenügenden Wissens über diesen Ausscheidungsweg kaum abschätzbar.
Sicher werden viele weitere Untersuchungen notwendig sein, um die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit entsprechender Messungen zu belegen.
Zudem bleibt fraglich, ob die Messung der Zink-Exkretion über die Haut jemals als praktikabler Parameter zur Messung der Zink-Ausscheidung genutzt werden kann.

III. 4. Indirekte Parameter zur Bestimmung des Zinkgehalts im Körper

Nachdem die fragliche Aussagekraft direkter Zink-Messungen vielfach belegbar ist, scheint es naheliegend nach anderen repräsentativen Parametern zu suchen.
So ist Zink im Intermediärstoffwechsel wichtig für die Funktion oder die Struktur von mehr als 70 Enzymen, verschiedener Dehydrogenasen, Aldolasen, Peptidasen und Phosphatasen, die an einer Vielzahl von Prozessen im Kohlenhydrat-, Lipid-, Protein- oder Nukleinsäure-Stoffwechsel teilhaben.
Es ist enthalten in DNA und RNA und essentieller Baustein der DNA- und der RNA-Polymerasen verschiedener Viren (112).
Ein Zinkmangel kann auch zu einem Block verschiedener Phasen der Zellteilung führen (33, 112).
Zink nimmt also eine zentrale Rolle im Zellstoffwechsel ein, indem es durch seine multifaktorielle Wirkung zahlreiche lebenswichtige Enzyme direkt oder indirekt aktiviert.

Es lag daher nahe, eines der zinkabhängigen Metalloenzyme als Indikator des Zink-Versorgungszustandes zu nehmen.
Aus meßtechnischen Gründen kamen aus der Vielzahl der zinkabhängigen Enzyme schließlich nur wenige für die Praxis überhaupt in Frage, wie z. B. die alkalische Phosphatase (AP), die Laktat-Dehydrogenase (LDH), die Malat-Dehydrogenase (MDH), die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) oder die Alkohol-Dehydrogenase (ADH).
Da die Normalaktivitäten der GLDH und ADH im Blut sehr gering sind, kamen auch diese für die Praxis nicht mehr in Frage.
Die LDH und die MDH zeigten sich bei Zink-Depletions-Versuchen mit Ratten wenig aussagekräftig (114), während die AP auf Zinkmangel sehr empfindlich reagierte und bei Zinkrepletion wiederum einen schnellen Anstieg zeigte.
Roth und *Kirchgeßner* fanden 1973 an Ratten einen Aktivitätsabfall der AP, bevor klinische Symptome eines Zinkmangels sichtbar wurden.
Bei Zinkrepletion erhöhte sich die Aktivität innerhalb von 3 Tagen wieder auf das Vierfache (63, 114).
Entsprechend veränderte Aktivitäten der AP im Serum oder Plasma wurden bei Zinkmangel auch in Studien an Hühnern, Schweinen, Kühen und

anderen Tieren aufgezeigt (63, 64, 99, 104, 114).
Der Spiegel der AP im Blut scheint nach diesen Untersuchungen die wahre Zinkversorgung des Körpers besser zu charakterisieren als der Zinkgehalt im Serum (64, 118).

III. 4.1. Die alkalische Phosphatase

Die AP ist ein Enzym mit einem Molekulargewicht von 80000 (21).
Sie besteht aus zwei identischen Polypeptidketten und enthält pro Molekül 4 Atome Zink. Das Zink in der AP ist wichtig für die katalytische Aktivität des Zink (21).
Dafür scheinen zwei Zink-Ionen ausreichend zu sein, die sich an der schwächsten und der stärksten der vier Bindungsstellen im Molekül anlagern (9); Zink-Ionen dienen zusätzlich zur Stabilisierung der Tertiärstruktur des Enzyms, wie verschiedene Untersuchungen belegen (36).

Die Ablösung des Zink vom Molekül mittels Chelatoren wie EDTA (9), durch Phenanthroline (21) oder andere Substanzen führt zu einem starken Aktivitätsverlust der AP.
Abgesehen von dieser direkten Wirkung des Zink auf Struktur und Aktivität der AP ist die reduzierte Aktivität der AP und anderer Zink-Metalloenzyme bei Zinkmangel wahrscheinlich auch auf eine erhöhte Abbaurate des destabilisierten Apoenzyms, sowie auf eine zinkmangelbedingte, verminderte Zink-Proteinsynthese zurückzuführen (63).

Das Verständnis dieser engen Wirkungsbeziehungen zwischen alkalischer Phosphatase und Zink hilft auch bei der Erklärung einiger biologischer Auswirkungen eines Zinkmangels, die letztlich wohl durch die verminderte Aktivität der AP bedingt sind:
Eine reduzierte AP-Aktivität in den Membranen der Geschmacksknospen, wo sie normalerweise in hoher Konzentration vorliegt, scheint für das bei Zinkmangel reduzierte Geschmacksempfinden verantwortlich zu sein (75).
Da die AP auch bei der Knochenentstehung eine wichtige Rolle spielt, sind Knochenwachstumsstörungen, die bei Zinkmangel auftreten können, eventuell auf die verminderte Wirkung der AP zurückzuführen (149).
Es kommt dabei zu einer abgeschwächten Knochenbildung, sowie zu einer verminderten Mineralisation (116).
Da umgekehrt die Serum-AP im wesentlichen aus dem Knochen stammt, erklärt sich so auch die reduzierte Aktivität der AP im Serum bei Zinkmangel (87).
Nach Injektionen relativ geringer Mengen von gereinigter AP bei Zinkmangel-Ratten (14 Units bei einem Normalspiegel von 156 - 19 U) konnte eine erhebliche Verbesserung der Gewichtsentwicklung dieser Ratten

von 16 % festgestellt werden (117).
Außer zu erhöhten Konzentrationen der AP im Serum und im Knochen kam es dabei auch zu einem Anstieg der Zinkgehalte von Leber, Knochen und Pankreas um 22 - 24 %, wobei die direkt mit dem Enzym zugeführte Zinkmenge nur 2 % des Anstiegs erklären konnte.
Es kommt demnach als Folge der erhöhten AP-Aktivität zu einer erheblich verbesserten Absorption und Retention des normal mit der Nahrung zugeführten Zink (117).
Es ist also wahrscheinlich, daß die sich schnell vermindernden Aktivitäten der AP selbst für viele der durch Zinkmangel erklärten Symptome verantwortlich sind.

Wie zu erwarten, zeigen auch andere Enzyme die Eigenschaften.
So führt z.B. die Reduktion der Pankreas-Carboxypeptidasen A und B bei Zinkmangel-Ratten zu einer verschlechterten Proteinverdauung und damit zu einer gestörten Nahrungsverwertung. Sie trägt damit ebenfalls bei zu dem bei Zinkmangel entstehenden Gewichtsverlust.
Die Vitamin A-resistente Nachtblindheit bei Alkoholikern ist eventuell auf den Ausfall der zinkabhängigen ADH zurückzuführen (99).
Zusätzlich kommt es bei Zinkmangel auch zu erniedrigten Spiegeln des Retinol-bindenden Proteins (RBP), das als Transportprotein für Vitamin A fungiert (12, 84, 120, 134).

Die AP ist in mehreren Geweben im Körper gut nachweisbar, so im Serum, im Knochen, im Intestinum oder im Hoden (74).
Die Enzymaktivitäten im Intestinum oder im Hoden aber sind bei Patienten im Klinikalltag gar nicht, die im Knochen nur mit großem Aufwand nachweisbar.
Hinzu kommt, daß die Dynamik der AP-Veränderungen im Knochen wesentlich geringer ist als die im Serum (63, 115) und zusätzlich durch Nahrungsaufnahme beeinflußt wird.
Aus diesen Gründen bot sich die Verwendung der Serum-Konzentration der AP an.

Die Serum-Aktivität dieses Enzyms wird aber durch viele Faktoren beeinflußt, die unter klinischen Bedingungen, besonders unter denen einer Intensivtherapie, schwer abschätzbar werden.

Die Isoenzyme der AP aus dem Knochen, der Leber und dem Intestinum werden durch pathologische wie physiologische Veränderungen in diesen Kompartimenten leicht verändert.
Verschiebungen der AP-Werte kommen bei Erkrankungen vor, die mit einem erhöhten Umbau der Knochensubstanz einhergehen wie etwa Hyperparathyreoidismus, Rachitis, Osteomalazie, Knochentumoren oder als Folge erhöhter Osteoblastentätigkeit nach Knochenbrüchen oder im Wachstumsalter.
Auch Erkrankungen des hepatobiliären Systems, wie Hepatitis, Zirrhose, intra- und extrahepatische Cholestase gehen mit einer Erhöhung der AP einher (26).

Es ist deshalb nicht möglich, einen bestimmten, einer ausreichenden Versorgung des Körpers mit Zink entsprechenden, absoluten Aktivitätswert der AP anzugeben, abgesehen davon, daß auch die individuelle Variationsbreite sehr groß sein kann.
Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde in unserer Untersuchung analog den Vorschlägen von *Roth* und *Kirchgeßner* (118) und von *Kasarskis* (61) und *Schuna* nicht der absolute AP-Wert als Indikator des Zink-Versorgungszustandes verwertet, sondern nur der A n s t i e g der AP im Serum als Folge einer definierten Zink-Infusion. Wenn es trotz erniedrigtem Ausgangswert zu keinem Enzymanstieg nach Zink-Infusion kam, galt dies als ein Zeichen ausreichender Zink-Versorgung.
Kam es bei hohem Ausgangswert der AP noch zu einem weiteren Ansteigen nach Zink-Infusion, wurde dies als Zeichen eines vorher bestehenden Zinkmangels bewertet (bei erhöhten Ausgangswerten aufgrund anderer Ursachen).

Bei Erreichen eines optimalen Zinkversorgungszustandes geht der Anstieg der AP idealtypischerweise in ein Plateau über; je weiter der Organismus von diesem Zustand entfernt ist, desto steiler sollte der Anstieg nach der AP nach Zink-Infusion ausfallen (118).
Unsere Ergebnisse konnten diesen Trend bestätigen. In der Gruppe A, die wir ohne Zinkmangel vermuteten, betrug der relative mittlere Anstieg der AP nach Zink-Infusion 17,8 % - 35,4 %, in absoluten Werten zwischen 5 und 71 U/Liter bei einem Mittelwert von 21,2 U/Liter.
In der Gruppe B, bei der ein Zinkmangel erwartet worden war, lag der durchschnittliche Anstieg der AP mit 82,6 U/Liter (61,6 % des Ausgangswertes) wesentlich höher.

Die Meßwerte streuten zwischen 27 und 184 U/Liter, beziehungsweise zwischen 31,5 % und 166,7 % des Ausgangswerts, also weit außerhalb des Bereichs der Anstiege in Gruppe A.

Das Prinzip der vom Zink-Versorgungszustand abhängigen Veränderungen der AP-Aktivität konnte in unserer Untersuchung also bestätigt werden, wenn auch über die Spezifität und den genauen Zeitablauf dieser Enzym-Veränderungen noch zu wenig bekannt ist, um wirklich zuverlässige Aussagen treffen zu können.
Kasarskis und *Schuna* etwa beschreiben in ihrer Untersuchung (61) einen maximalen Anstieg der AP nach 4-8 Tagen bis hin zu 14 Tagen (bei niedriger dosierter Zink-Supplementation), einer Zeitspanne, die außerhalb unseres Untersuchungszeitraumes lag. Die Anstiegssteilheit in den ersten Tagen bleibt davon aber offenbar unberührt.
Eine solch ideal anmutende Korrelation (r = -0,99) zwischen Ausgangswert des Serumzink-Spiegels und dem Verhältnis von AP-Aktivität nach der Zink-Infusion zu Ausgangswert der AP ("AP-Ratio"), wie in dieser Untersuchung (61) an 3 Patienten beschrieben, konnten wir ebenfalls nicht feststellen, dazu waren die Störeinflüsse bei unseren intensivbehandelten Patienten wohl zu vielfältig, wenngleich aber alle Patienten unserer Gruppe, die wir mit Zinkmangel vermuteten, eine AP-Ratio von größer als 1,3 hatten, wie sie auch in dieser Untersuchung bei Patienten mit marginalem Zinkmangel beschrieben wurde.
Die Verläufe der einzelnen AP-Aktivitäten in Korrelation zu den Serumzink-Spiegeln waren jedoch in beiden Gruppen unserer Untersuchung sehr widersprüchlich, zeigen aber, daß, allein aus einem Parameter wie dem Verlauf der AP, zuverlässige Schlüsse auf den Zink-Versorgungszustand zu ziehen, unter klinischen Bedingungen, außerhalb genau definierbarer Laborbedingungen nur mit großen Einschränkungen möglich ist.

IV. Schlußbetrachtung

Eine zuverlässige Diagnose eines Zinkmangels wird sich immer auf mehrere Parameter stützen müssen.
Ein niedriger Serum-Zinkspiegel mag ein erster Hinweis sein auf einen eventuellen Zinkmangel, dieser erniedrigte Wert kann aber ebenso gut durch Verschiebung des Zink in andere Körperregionen zustande kommen und so einen Mangel vortäuschen. Andererseits kann der Blutspiegel des Zink aus Gewebespeichern über längere Zeit konstant gehalten werden, obwohl bereits eine Unterversorgung des Körpers mit Zink vorliegt.
Eine sichere Diagnose eines Zinkmangels ist also in beiden Fällen nicht möglich.
Auch sagt der Serumzink-Wert wenig aus über die biologische Verfügbarkeit der gemessenen Zinkmengen.

Der für die Praxis besser geeignete Parameter ist deshalb die AP, da deren katalytische Aktivität von der im Stoffwechsel verfügbaren Zinkmenge abhängt.
Auch scheint die Dynamik der AP-Veränderungen bei Zink-Zufuhr oder Mangel ausgeprägter zu sein, als die des Zink im Serum, wie unsere Ergebnisse belegen.
Ein weiterer Vorteil der AP-Messungen erscheint mir, daß sie ohne großen apparativen Aufwand auch in kleineren Labors bestimmt werden können; allerdings ist ein Einzelwert nicht zu verwerten, nur der Aktivitätszuwachs der AP nach Zinkgabe ist von ausreichender Aussagekraft, dann jedoch bereits lange bevor klinische Symptome eines Zinkmangels auftreten oder wenn diese unbemerkt bleiben, wie dies bei nur marginalem Zinkmangel oft der Fall sein dürfte, da dieser meist ohne spezifische Symptome einhergeht.
Der Zinkgehalt im 24-Stunden-Urin ist nur in Extremsituationen von ausreichender Aussagekraft, wenn es bei bereits entleerten Zinkspeichern zu einem Versiegen der Zinkausscheidung kommt.
Eine weit überhöhte Zink-Exkretion im Urin, wie sie bei Patienten unter Intensivtherapie oft auftritt, führt aber auf längere Sicht ohne adäquate Zufuhr zur Entwicklung eines Zinkmangels.
Eine gezielte Gabe von Zink ist deshalb bei diesen Patienten wegen der großen klinischen Bedeutung eines Zinkmangels von besonderer Wichtigkeit.

Übliche Dosierungsempfehlungen für gesunde Erwachsene von ca. 15 mg Zink/Tag (127, 138) dürften auch bei unseren Patienten ausreichend sein, wie entsprechende Fallberichte von Patienten mit Acrodermatitis enteropathica belegen (62, 73, 87). Schon nach wenigen Tagen entsprechender Therapie kommt es zu einer dramatischen Besserung der klinischen Symptome, wesentlich höhere Gaben von Zink können diese Wirkung offenbar nicht weiter verbessern, wenn auch das Risiko einer toxischen Überdosierung gering einzuschätzen ist.
Da die Resorption oral gegebenen Zinks schlecht ist, wird eine intravenöse Zufuhr empfohlen (83), die besonders bei Patienten, die nur auf parenterale Weise ernährt werden können, routinemäßig erfolgen sollte.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Tauglichkeit der AP als Indikator eines marginalen Zinkmangels bei einem gemischten Patientengut in der Klinik, außerhalb exakter Laborbedingungen zu überprüfen und zu diskutieren.

Trotz vielfältiger Wechselwirkungen bleibt die Änderung des Serumwerts der AP nach definierter Zinkzulage als bestgeeigneter Parameter für die Klinik.

Bibliografie

1. *Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Flowman, B.S.:*
   Zinc transport by lactoferrin in human milk.
   Am.J.Clin.Nutr. 33, 1314 (1980)

2. *Arawaka, T., Tamura, T., Igarashi, Y. et al.:*
   Zinc deficiency in two infants during total parenteral alimentation for diarrhea.
   Am.J.Clin.Nutr. 29, 197 (1976)

3. *Baer, M.T., King. J.C., Tamura, T., Margen, S.:*
   Acne zinc deficiency.
   Arch. Dermatol. 114, 1093 (1978)

4. *Becking, G.C.:*
   Trace elements and drug metabolism.
   Med. Clin. North Am. 60, 813 (1976)

5. *Beisel, W.R.:*
   Trace elements in infections processes.
   Med.Clin.North Am. 60, 831 (1976)

6. *Berger, N.A., Skinner, A.M.:*
   Characterization of lymphocyte transformation induced by zinc ions.
   J.Cell Biol. 61, 45 (1974)

7. *Bergmann, K.E., Makosch, G., Tews, K.-H.:*
   Abnormalities of hair zinc concentration in mothers of newborn infants with spina bifida.
   Am.J.Clin.Nutr. 33, 2145 (1980)

8. *Bogden, J.D., Oleske, J.M., Weiner, B., Smith, L.G.jr., Smith, L.G., Najem, G.R.:*
   Elevated plasma zinc concentrations in renal dialysis patients [1-3].
   Am.J.Clin.Nutr. 33, 1088 (1980)

9. *Boyer, P.D.:*

Hydrolysis: Other C-N Bonds Phosphate Esters.

The Enzymes, IV, (1971) Acad. Press, New York - London

10. *Boyett, J.D., Sullivan, J.F.:*

Distribution of protein-bind zinc in normal and cirrhotic serum.

Metabolism 19, 148 (1970)

11. *Brandt, Th.:*

Dermatitis in children with disturbances of the general condition and the absorption of food elements.

Acta dermatol.-venerol. 17, 513 (1936)

12. *Burch, R.W., Sullivan, J.F.:*

Diagnosis of zinc, copper and manganese abnormalities in man.

Med. Clin. North Am. 60, 655 (1976)

13. *Buzina, R., Jušić, M., Sapunar, J., Milanović, N.:*

Zinc nutrition and taste acuity in school children with impaired growth[1,2].

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2262 (1980)

14. *Cavdar, A.O., Babacan, E., Arcasoy, A., Ertem, U.:*

Effect of nutrition on serum zinc concentration during pregnancy in Turkish women.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 542 (1980)

15. *Chandra, R.K., Au, B.:*

Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses.

Am.J.Clin. Nutr. 33, 736 (1980)

16. *Chvapil, M., Weldy, P.L., Stankova, L., Clark, D.S., Zukoski, C.F.:*

Inhibitory effect of zinc ions on platelet aggregation and serotonin release reaction.

Life Sci. 16, 561 (1975)

17. *Chvapil, M.:*

Effect of zinc on cells and biomembranes.

Med.Clin.North Am. 60, 799 (1976)

18. *Cohanim, M., Yendt, E.R.:*

The effects of thiazids on serum and urinary zinc in patients with renal calculi.

John Hopkins Med. J. 136, 137 (1975)

19. *Cousins, R.J., Smith, K.T.:*

Zinc-binding properties of bovine and human milk in vitro: influence of changes in zinc content.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1083 (1980)

20. *Crews, M.G., Taper, L.J., Ritchey, S.J.:*

Effects of oral contraceptive agents on copper and zinc balance in young women.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1940 (1980)

21. *Csopak, H.:*

The specific binding of zinc (II) to alkaline phosphatase of escherichia coli.

European J. Biochem. 7, 186 (1969)

22. *Cuthbertson, D.P., Fell, G.S., Smith, C.M., Tilstone, W.J.:*

Metabolism after injury. I. Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein potassium, zinc, and creatine.

Brit.J.Surg. 59, 925 (1972)

23. *Day, H.G., McCollum, E.V.:*

Effects of acute dietary zinc deficiency in rat.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 45, 282 (1940)

24. *Deeming, S.B., Weber, C.W.:*

Evaluation of hair analysis for determination of zinc status using rats.

Am.J.Clin.Nutr. 31, 477 (1978)

25. *Documenta Geigy:*

Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage.

Wehr (Baden) 1977

26. *Dorn, F., Günther, Th.:*
Zur hormonalen Regulation des Zn-Stoffwechsels.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 8, 618 (1970)

27. *Eckhert, C.D., Duncan, J.T., Sloan, M.V., Hurley, L.S.:*
Identification of a zinc binding ligand in human milk (abstract).
Fed.Proc. 36, 4580 (1977)

28. *Falckuk, K.H.:*
Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins.
New Engl. J. Med. 296, 1129 (1977)

29. *Feil, G.S., Cuthbertson, D.P., Morrison, C., Fleck, A., Queen, K., Bessent, R.G., Husain, S.L.:*
Urinary zinc levels as an indication of muscle catabolism.
Lancet 1973, I, 280

30. *Fischer, P.W.F., Giroux, A., Belonja, B., Shah, B.G.:*
The effect of dietary copper and zinc on cholesterol metabolism.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 1019 (1980)

31. *Fleming, C.R., Hodges, R.E., Hurley, L.S.:*
A prospective study of serum copper and zinc levels in patient receiving total parenteral nutrition.
Am.J.Clin.Nutr. 29, 70 (1976)

32. *Flynn, A., Strain, W.H., Pories, W.J., Hill, O.H., Fratianne, R.B.:*
Rapid serum-zinc depletion associated with corticosteroid therapy.
Lancet 1971 II, 1169

33. *Fodor, L., Eschner, J., Dick, W., Ahnefeld, F.W.:*
Die klinische Bedeutung des Zinkmangelsyndroms.
Anästhesist, 21, 456 (1972)

34. *Fodor, L., Dölp, R., Eschner, J., Ahnefeld, F.W.:*
Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel.
Anästhesist, 22, 393 (1973)

35. *Freeland-Graves, J.H., Ebangit, M.L., Hendrikson, P.J.:*

Alterations in zinc absorption and salivary sediment zinc after a lacto-ovo-vegetarian diet.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1757 (1980)

36. *Friedberg, F.:*

Effects of metal binding on protein structure.

Q. Rev. Biophys. 7, 1 (1974)

37. *Giroux, E.L., Henkin, R.I.:*

Competition for zinc among serum albumin and amino acid.

Biochem. Biophys. Acta, 273, 64 (1972)

38. *Giroux, E., Schechter, P.J., Schoun, J., Sjoerdsma, A.:*

Reduced binding of added zinc in serum of patients with decompensated hepatic cirrhosis.

European J. Clin. Invest. 7, 71 (1977)

39. *Greaves, M., Boyde, T.R.C.:*

Plasma zinc concentrations in patients with psoriasis, other dermatoses, and venous leg ulceration.

Lancet 1967 II, 1019

40. *Grote, B.:*

Veränderungen des Elektrolythaushaltes nach Anästhetika und mögliche Beeinflussung durch Inzolen.

In: H. Kronschwitz: Kalium-Magnesium-Zink-Aspartat. 15. Kolloquium am 15. März 1975 in Frankfurt/Main.

41. *Groundwater, W., Macleod, I.B.:*

The effects of systemic zinc supplements on the strength of healing incised wounds in normal rats.

Brit.J.Surg., 57, 222 (1970)

42. *Hallböök, T., Hedelin, H.:*

Zinc metabolism and surgical trauma.

Brit. J. Surg., 64, 271 (1977)

43. *Hallman, P.S., Perrin, D.D., Watt, A.E.:*

The computed distribution of copper (II) and zinc (II) ions among seventeen amino acids present in human blood plasma.

Biochem. J. 121, 549 (1971)

44. *Halsted, J.A., Hackley, B., Rudzki, C., Smith, J.C.jr:*

Plasma zinc concentration in liver diseases.

Gastroenterology 54, 1098 (1968)

45. *Halsted, J.A., Smith, J.C. jr.:*

Plasma zinc in health and disease.

Lancet 1970 I, 322

46. *Halsted, J.A., Ronaghy, H.A., Abadi, P., Haghshenass, M., Amirhakemi, G.H., Barakat, R.M., Reinhold, J.G.:*

Zinc deficiency in man.

Amer.J.Med. 53, 277 (1972)

47. *Hambidge, K.M., Walravens, P.A., Brown, R.M., Webster, J., White, S., Anthony, M., Roth, M.L.:*

Zinc nutrition of preschool children in the Denver Head Start Program.

Am.J.Clin.Nutr. 29, 734 (1976)

48. *Hankins, D.A., Riella, M.C., Scribner, B.H., Babb, A.L.:*

Whole blood trace element concentrations during total parenteral nutrition.

Surgery, 79, 674 (1976)

49. *Henkin, R.I., Smith, F.R.:*

Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis.

Am.J.Med.Sci. 264, 401 (1972)

50. *Henkin, R.I.:*

Trace metals in endocrinology.

Med. Clin. North Am. 60, 779 (1976)

51. *Henkin, R.I.:*

Anorexia and urinary zinc excretion after administration of L-histidine in humans.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 540 (1980)

52. *Henry, R.W., Elmes, M.E.:*

Plasma zinc in acute starvation.

Brit. Med. J. 4, 625 (1975)

53. *Henzel, J.H., DeWeese, M.S., Lichti, E.L.:*

Zinc concentrations within healing wounds.

Arch. Surg. 100, 349 (1970)

54. *Hess, F.M., King, J.C., Margen, S.:*

Zinc excretion in young women on low zinc intakes and oral contraceptive agents.

J. Nutr. 107, 1610 (1977)

55. *Holt, A.B., Spargo, R.M., Iveson, J.B., Faulkner, G.S., Cheek, D.B.:*

Serum and plasma zinc, copper and iron concentrations in aboriginal communities of North Western Australia.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 119 (1980)

56. *Husain, S.L., Fell, G.S., Scott, R.:*

Zinc and healing.

Lancet 1970 II, 1361

57. *Kahles, H., Fuchs, C., Nordbeck, H., Preusse, C.J., Spieckermann, P.G.*

Zinkgehalt im Myokard, im Serum und in der Herzlymphe bei experimentellem Infarkt.

In: H. Kronschwitz: Kalium-Magnesium-Zink-Aspartat. 15. Kolloquium am 15. März 1975 in Frankfurt/Main.

58. *Kahn, A.M., Helwig, H.L, Redeker, A.G., Reynolds, T.B.:*

Urine and serum zinc abnormalities in disease of the liver.

Am.J.Clin.Path. 44, 426 (1965)

59. *Kahn, A.M., Gordon, H.E.:*

Alterations of zinc metabolism following surgical operations.

Surg. Gynec. Obstet. 128, 88 (1969)

60. *Kanke, Y., Suzuki, K., Hirakawa, S., Goto, S.:*

Oral contraceptive steroids: effects on iron and zinc levels and on tryptophan pyrrolase and alkaline phosphatase activities in tissues of iron-deficient anemic rats.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1244 (1980)

61. *Kasarskis, E.J., Schuna, A.:*

Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2609 (1980)

62. *Kay, R.G., Tasman-Jones, C., Pybus, J., Whiting, R.; Black, H.:*

A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man.

Ann. Surg. 183, 331 (1976)

63. *Kirchgeßner, M., Roth, H.-P.:*

Beziehungen zwischen klinischen Mangelsymptomen und Enzymaktivitäten bei Zinkmangel.

Zbl. Vet. Med. A 22, 14 (1975)

64. *Kirchgeßner, M., Schwarz, W.A., Roth, H.-P.:*

Zur Aktivität der alkalischen Phosphatase in Serum und Knochen von zinkdepletierten und -repletierten Kühen.

Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. 35, 191 (1975)

65. *Kirchner, H., Rühl, H.:*

Zinc deficiency.

Lancet 1973 I, 1317

66. *Kosman, D.J., Henkin, R.I.:*

Plasma and serum zinc concentrations.

Lancet 1979 I, 1410

67. *Ladefoged, K., Nivolaidou, P., Jarnum, S.:*

Calcium, phosphorus, magnesium, zinc and nitrogen balance in patients with severe short bowel syndrome.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2137 (1980)

68. *Lavy, U.I.:*

The effect of oral supplementation of zinc sulphate on primary wound healing in rats.

Brit. J. Surg. 59, 194 (1972)

69. *Lichti, E.L. Turner, M., Henzel, J.H., DeWeese, M.S.:*

Wound fluid zinc levels during tissue repair.

Am.J.Surg. 121, 665 (1971)

70. *Lifschitz, M.D., Henkin, R.I.:*
Circadian variation in copper and zinc in man.
J.Appl.Physiol. 31, 88 (1971)

71. *Lindeman, R.D., Bottomley, R.G., Cornelison, R.L. jr., Jacobs, L.A.:*
Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man.
J. Lab. Clin. Med. 79, 452 (1972)

72. *Lindeman, R.D., Baxter, D.J., Yunice, A.A., Kraikit-Panitch, S.:*
Serum concentrations and urinary excretions of zinc in cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency.
Am.J.Med.Sci. 17, 275 (1978)

73. *Lowry, S.F., Goodgame, J.T., Smith, J.C. jr., Maher, M.M., Makuch, R.W., Henkin, R.I., Brennan, M.F.:*
Abnormalities of zinc and copper during total parenteral nutrition.
Ann. Surg. 189, 120 (1979)

74. *Luecke, R.W., Olman, M.E., Baltzer, B.V.:*
Zinc deficiency in the rat: Effect on serum and intestinal alkaline phosphatase activities.
J. Nutr. 94, 344 (1968)

75. *Mahajan, S.K., Prasad, A.S., Lambujon, J., Abbasi, A., Briggs, W.A., McDonald, F.D.:*
Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double-blind study.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 1517 (1980)

76. *Mansouri, K., Halsted, J.A., Gombos, E.A.:*
Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and non-dialyzed uremic patients.
Arch. Internat. Med. 125, 88 (1970)

77. Federation Proceedings.
Fed. Prov. 36, 4582 (1977)

78. *Matseshe, J.W., Phillips, S.F., Malagelada, J.-R., McCall, J.T.:*
Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man: studies of different meals and supplements.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 1946 (1980)

79. *McCance, R.A., Widdowson, E.M.:*

The absorption and excretion of zinc.

Biochem. J. 36, 692 (1942)

80. *McMahon, L.J., Nugent, C.A., Montgomery, D., Fritz, W.L., Chvapil, M.:*

Zinc treatment of hypertension.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2396 (1980)

81. *Mertz, D.P., Wilk, G., Loewer, H.:*

Renale Ausscheidung von Zink in Abhängigkeit vom Diuresezustand bei nierengesunden und nierenkranken Personen.

Med. Welt, 30, 1048 (1979)

82. *Miller, W.J., Morton, J.D., Pitts, W.J., Clipton, C.M.:*

Effect of Zinc Deficiency and restricted Feeling on Wound Healing in the Bovine.

Proc. Soc. exp. Biol. 118, 427 (1965)

83. *Molokhia, M., Sturniolo, G., Shields, R., Turnberg, L.A.:*

A simple method for measuring zinc absorption in man using a short-lived isotope (^{69m} Zn).

Am.J.Clin.Nutr. 33, 881 (1980)

84. *Morley, J.E., Gordon, J., Hershman, J.M.:*

Zinc deficiency, chronic starvation, and hypothalamic pituitary-thyroid function.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1767 (1980)

85. *Moynahan, E.J.:*

Zinc deficiency and disturbances of mood and visual behaviour.

Lancet 1976 I, 91

86. *Murphy, J.V.:*

Intoxication following ingestion of elemental zinc.

J.Am.Med.Ass. 212, 2119 (1970)

87. *Neldner, K.H., Hambidge, K.M.:*

Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica.

New Engl. J. Med. 292, 879 (1975)

88. *Nion, J.V., Thor, E., Ogilvie, S.:*

Zinc supplementation in renal patients.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2220 (1980)

89. *Nishi, Y., Lifshitz, F., Bayne, M.A., Daum, F., Silverberg, M., Aiges, H.:*

Zinc status and its relation to growth retardation in children with chronic inflammatory bowel disease.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2613 (1980)

90. *Parisi, A.F., Vallee, B.L.:*

Isolation of a zinc a_2-macroglobuline from human serum.

Biochemistry 9, 2421 (1970)

91. *Pekarek, R.S., Burghen, G.A., Bartelloni, P.J., Calia, F.M., Bostian, K.A., Beisel, W.R.:*

The effect of live attenuated Venezuelan equine encephalomyelitis virus vaccine on serum iron, zinc, and copper concentrations in man.

J.Lab.Clin.Med. 76, 293 (1970)

92. *Pekarek, R.S., Beisel. W.R.:*

Characterization of the endogenous mediator(s) of serum zinc and iron depression during infection and other stresses.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 138, 728 (1971)

93. *Pekarek, R.S., Wannemacher, R.W. Beisel, W.R.:*

The effect of leukocytic endogenous mediator (LEM) on the tissue distribution of zinc and iron.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 140, 685 (1972)

94. *Pekarek, R.S., Wannemacher, R.W., Powanda, M., Abeles, F.:*

Further evidence that leukocytic endogenous mediator (LEM) is not endotoxin.

Life Sci. 14, 1765 (1974)

95. *Pidduck, H.G., Wren, P.J.J., Evans, D.A.P.:*

Plasma zinc and copper in diabetes mellitus.

Diabetes 19, 234 (1970)

96. *Pidduck, H.G., Wren, P.J.J., Evans, D.A.P.:*

Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetical implications of this observation.

Diabetes 19, 240 (1970)

97. *Pories, W.J., Henzel, J.H., Rob, C.G., Strain, W.H.:*

Acceleration of healing with zinc sulfate.

Ann. Surg. 165, 432 (1967)

98. *Powanda, M.C., Cockerell, G.L., Pekarek, R.S.:*

Amino acid and zinc movement in relation to protein synthesis early in inflammation.

Am.J.Phys. 225, 399 (1973)

99. *Prasad, A.S., Halsted, J.A., Nadimi, M.:*

Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia.

Am.J.Med. 31, 532 (1961)

100. *Prasad, A.S., Sandstead, H.H., Schulert, A.R., El Robby, A.S.:*

Urinary excretion of zinc in patients with the syndrome of anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism.

J.Lab.Clin.Med. 62, 591 (1963)

101. *Prasad, A.S., Miale, A.jr., Sandstead, H.H., Schulert, A.R., Darby, W.J.:*

Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia.

Arch. Int. Med. 111, 407 (1963)

102. *Prasad, A.S., Miale, A.jr., Farid, Z., Sandstead, H.H., Schulert, A.R.:*

Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism.

J.Lab.Clin.Med. 61, 537 (1963)

103. *Prasad, A.S., Oberleas, D.:*

Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro.

J.Lab.Clin.Med. 73, 416 (1970)

104. *Prasad, A.S., Oberleas, D.:*
Changes in activities of zinc-dependent enzymes in zinc-deficient tissues of rats.
J.App.Physiol. 31, 842 (1971)

105. *Prasad, A.S., Rabbani, P., Abbasi, A., Bowersox, E., Fox, M.R.S.:*
Experimental Zinc Deficiency in Humans.
Ann. Int. Med. 89, 483 (1978)

106. *Quarantillo, E.P. jr., Facs, MC.:*
Effect of supplemental zinc on wound healing in rats.
Am.J. Surg. 121, 661 (1971)

107. *Rahmat, A., Norman, J.N., Smith, G.:*
The effect of zinc deficiency on wound healing.
Br.J.Surg. 61, 271 (1974)

108. *Rajalakshmi, K., Srikantia, S.G.:*
Copper, zinc, and magnesium content of breast milk of indian women.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 664 (1980)

109. *Raulin, J.:*
Etudes cliniques sur la vegetation.
Ann.Sci.Nat.Bot.Biol.Vegetale 11, 93 (1869)

110. *Rea, W.J., Ecker, R.R., Sugg, W.:*
Zinc in cardiac surgery.
J. Surg. Res. 12, 164 (1972)

111. *Rij, A.M. van, Godfrey, P.J., McKenzie, J.M.:*
Amino acid infusions and urinary zinc excretion.
J. Surg. Res. 26, 293 (1979)

112. *Riordan, J.F.:*
Biochemistry of zinc.
Med. Clin. North Am. 60, 661 (1976)

113. *Rosoff, B., Hart, H., Methfessel, A.H., Spencer, H.:*

Fate of intravenously administered zinc chelates in man.

J. Appl. Phys. 30, 12 (1971)

114. *Roth, H.-P., Kirchgeßner, M.:*

Aktivitätsveränderungen verschiedener Dehydrogenasen und der alkalischen Phosphatase im Serum bei Zink-Depletion und -Repletion.

Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. 32, 289 (1974)

115. *Roth, H.-P., Kirchgeßner, M.:*

Zum Einfluß unterschiedlicher Diätzinkgehalte auf die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Knochen.

Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. 33, 57 (1974)

116. *Roth, H.-P., Kirchgeßner, M.:*

De- und Repletionsstudien an Zink in Knochen und Leber wachsender Ratten.

Arch. Tierernährg., 24, 283 (1974)

117. *Roth, H.-P., Kirchgeßner, M.:*

Zur Wirkung von alkalischen Phosphatase-Injektionen bei Zinkmangel.

Zbl.Vet.Med. A 23, 578 (1976)

118. *Roth, H.-P., Kirchgeßner, M.:*

Experimentelle Untersuchungen zur Diagnose von marginalem Zinkmangel.

Res. Exp. Med. 174, 283 (1979)

119. *Rühl, H., Kirchner, H., Bochert, G.:*

Kinetics of the Zn^{2+}-Stimulation of Human Peripheral Lymphocytes.

Proc.Soc.exp.Biol.Med. 137, 1089 (1971)

120. *Russell, R.M.:*

Vitamin A and zinc metabolism in alcoholism.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 2741 (1980)

121. *Sandstead, H.H., Lanier, V.C., Shepard, G.H., Gillepsie, G.G.:*

Zinc and wound healing: Effect of zinc deficiency and of zinc supplementation.

Am.J.Clin.Nutr. 23, 514 (1970)

122. *Sandström, B., Arvidsson, B., Cederblad, A., Björn-Rasmussen, E.:*

Zinc absorption from composite meals: The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 739 (1980)

123. *Sandström, B., Cederblad, A.:*

Zinc absorption from composite meals: Influence of the main protein source.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 1778 (1980)

124. *Schechter, P.J., Friedewald, W.T., Brozert, D.A., Raff, M.S., Henkin, R.S.:*

Idiopathic hypogeusia: Adescription of the syndrom and a single blind study with zinc sulfat.

Int.Rev.Neurobiol.Suppl. 1, 125 (1972)

125. *Schechter, P.J., Giroux, E.L., Schlienger, J.L., Hoenig, V., Sjoerdsma, A.:*

Distribution of serum zinc between albumin and alpha$_2$-Macroglobulin in patients with decompensated hepatic cirrhosis.

Europ.J.Clin.Invest. 6, 147 (1976)

126. *Schechter, P.J., Prakash, N.J.:*

Letters to the editor.

Am.J.Clin.Nutr. 33, 540 (1980)

127. Tables of recommended nutrient intakes in different European countries.

Nutr. Metab. 21, 251 (1977)

128. *Sefton, G., Clark, R.G., Owen, G.:*

Changes in serum zinc after operation.

Brit.J.Surg. 61, 329 (1974)

129. *Shapiro, S., Siskind, V.:*
Zinc and healing.
Lancet 1970 II, 1132

130. *Shearer, C.A., Bozian, R.C.:*
Trace elements in intravenous hyperalimentation solutions.
Drug Intellig. and Clin. Pharm. 11, 465 (1977)

131. *Smith, J.C. jr., McDaniel, E.G., Halsted, J.A., Doft, F.S.:*
Altered zinc metabolism in germfree rats (abstract).
Fed. Proc. 30, 644 (1971)

132. *Solomons, N.W., Layden, T.J., Rosenberg, I.H., Vo-Khactu, K., Sandstead, H.H.:*
Plasma trace metals during total parenteral alimentation.
Gastroenterology, 70, 1022 (1976)

133. *Solomons, N.W.:*
On the assessment of zinc and copper nutriture in man.
Am.J.Clin.Nutr. 32, 856 (1979)

134. *Solomons, N.W., Russell, R.M.:*
The interaction of vitamin A and zinc: implications for human nutrition.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 2031 (1980)

135. *Sullivan, J.F., Jetton, M.M., Hahn, H.K.J., Burch, R.E.:*
Enhanced lipid peroxidation in liver microsomes of zinc-deficient rats.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 51 (1980)

136. *Talbot, T.R., Ross, J.F.:*
The zinc content of plasma and erythrocytes of patients with pernicious anemia, sickle cell anemia, polycythemia vera, leukemia, and neoplastic disease.
Lab. Invest. 9, 174 (1960)

137. *Tao, S.-H., Hurley, L.S.:*
Changes in Plasma Proteins in Zinc-Deficient Rats.
Proc.Soc.exp. Biol. 136, 165 (1971)

138. *Taper, L.J., Hinners, M.L., Ritchey, S.J.:*
Effects of zinc intake on copper balance in adult females.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 1077 (1980)

139. *Todd, W.R., Elvehjem, C.A., Hart, E.B.:*
Zinc in the nutrition of the rat.
Am.J.Physiol. 107, 146 (1934)

140. *Tucker, S.B., Schroeter, A.L., Brown, P.W., McCall, J.T.:*
Acquired Zinc Deficiency. Cutaneous Manifestations Typical of Acrodermatitis Enteropathica.
J.Am.Med.Ass. 235, 2399 (1975)

141. *Vallee, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomay, A.F., Hoch, F.L.:*
Zinc metabolism in hepatic dysfunction.
II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings.
N.Engl.J.Med. 257, 1055 (1955)

142. *Vallee, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomay, A.F., Robin, E.D.:*
Zinc metabolism in hepatic dysfunction; serum zinc concentration in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis.
New Engl. J. Med. 255, 403 (1956)

143. *Vallee, B.L., Kägi, J.H.R.:*
Zur Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 132 (1958)

144. *Vallee, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomay, A.F., Hoch, F.L.:*
Zinc metabolism in hepatic dysfunction.
Ann. Intern. Med. 50, 1077 (1959)

145. *Wagner, P.A., Krista, M.L., Bailey, L.B., Christakis, G.J., Jernigan, J.A., Araujo, P.E., Appledorf, H., Davis, C.G., Dinning, J.S.:*
Zinc status of elderly black Americans from urban low-income households.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 1771 (1980)

146. *Wannemacher, R.W.jr., DuPont, H.L., Pekarek, R.S., Powanda, M.C., Schwartz, A., Hornick, R.B., Beisel, W.R.:*

An endogenous mediator of depression of amino acids and trace metals in serum during typhoid fever.

J. Infect. Dis. 126, 77 (1972)

147. *Waters, M.D., Moore, R.D., Amato, J.J., Houck, J.C.:*

Zinc sulfate-failure as an accelerator of collagen biosynthesis and fibroblast proliferation.

Proc.Soc.exp.Biol. 138, 373 (1971)

148. *Weber, E.:*

Grundriß der biologischen Statistik.

Stuttgart 1972

149. *Weise, H.J., Pfeilsticker, K., Wiegandt, G.:*

Spektralanalytische Untersuchungen über die Zinkausscheidung im Harn bei neoplastischen und benignen inneren Erkrankungen.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 358 (1964)

150. *Westmoreland, N.:*

Connective tissue alterations in zinc deficiency.

Fed. Proc. 30, 1001 (1971)

151. *Williams, R.O., Loeb, L.A.:*

Zinc requirement for DNA replication in stimulated human lymphocytes.

J.Cell.Biol. 58, 594 (1973)

152. *Wolman, S.L., Anderson, G.H., Marliss, E.B., Jeejeebhoy, K.N.:*

Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects.

Gastroenterology, 76, 458 (1979)

153. *Yunice, A.A., King, R.W.jr., Kraikitpanitch, S., Haygood, C.C., Lindeman, R.D.:*

Urinary zinc excretion following infusions of zinc sulfate, cysteine, histidine, or glycine.

Am.J.Physiol. 235, F 40 (1978)

Lebenslauf

Name: Sepp-Dieter Treu

am 13. Jan. 1951 in Dachau geboren

1957 Eintritt in die Grundschule Dachau-Süd

1971 Abitur am math.-naturwiss. Gymnasium Dachau

1971 Studium der Elektrotechnik an der Techn. Universität München

1975 Studium der Medizin an der Universität München

1982 Approbation als Arzt